

Rôle du gène MeCP2 sur la mort subite inattendue en épilepsie dans le syndrome de Rett

Role of the MeCP2 Gene in Sudden Unexpected Death in Epilepsy in Rett Syndrome

Angel Kibela^{1*}, Zoë McMahon-Burke¹

1. École secondaire catholique Garneau, Ottawa, ON, Canada

*Auteur correspondant. Courriel : kibang13@ecolecatholique.ca

Résumé | Abstract

La déficience intellectuelle et l'épilepsie sont fréquemment associées (1-2), augmentant considérablement le risque de mort subite inattendue en épilepsie (1). Le syndrome de Rett, causé par une mutation du gène MeCP2, est un modèle d'étude pertinent, car il conjugue déficience intellectuelle, crises épileptiques et dysautonomie cardiorespiratoire (3-5). Bien que le rôle de MeCP2 dans l'homéostasie neuronale soit documenté (6-7), les mécanismes liant sa déficience à la mort subite inattendue en épilepsie demeurent mal élucidés. Cette recherche examine si la perte de MeCP2 perturbe la coordination entre le cortex cérébral et les centres autonomes du tronc cérébral, accentuant la dysautonomie cardiaque post-ictale. Quatre groupes murins seront comparés pour refléter la variabilité phénotypique du syndrome : I) témoin sain, II) épileptique sain, III) mâles hémizygotes (MeCP2/Y) et IV) femelles hétérozygotes (MeCP2+/-). Étant donné que le gène est lié au chromosome X, la distinction des groupes III et IV est nécessaire pour offrir une représentation réaliste du syndrome tout en recueillant des données concluantes. L'activité corticale et cardiaque sera mesurée par électroencéphalogramme et électrocardiogramme. L'excitabilité neuronale sera visualisée par imagerie avec un indicateur calcique génétiquement codé (GCaMP6) (8), tandis que les crises seront induites par injection répétée de pentylènetétrazol (8-9) pour simuler un état épileptique chronique chez tous les murins à l'exception du groupe I. L'analyse des paramètres avant, pendant et après les crises permettra d'évaluer la dynamique post-ictale. Il est prévu que les souris déficientes en MeCP2 présenteront une hyperactivité des centres autonomes et un déséquilibre excitation/inhibition, entraînant des crises plus sévères et un ralentissement de la récupération cardiorespiratoire, comme le suggèrent des études antérieures (5). En clarifiant ces mécanismes, cette étude vise à mieux comprendre la physiopathologie de la mort subite inattendue en épilepsie et à orienter le développement de stratégies thérapeutiques ciblées pour le syndrome de Rett.

Intellectual disability and epilepsy are frequently associated (1-2), significantly increasing the risk of sudden unexpected death in epilepsy (1). Rett syndrome, caused by a mutation in the MeCP2 gene, is a relevant study model as it combines intellectual disability, epileptic seizures, and cardiorespiratory dysautonomia (3-5). Although the role of MeCP2 in neuronal homeostasis is documented (6-7), the mechanisms linking its deficiency to sudden unexpected death in epilepsy remain poorly elucidated. This research examines whether the loss of MeCP2 disrupts coordination between the cerebral cortex and autonomic centers of the brainstem, exacerbating post-ictal cardiac dysautonomia. Four murine groups will be compared to reflect the phenotypic variability of the syndrome: I) healthy control, II) healthy epileptic, III) hemizygous males (MeCP2/Y), and IV) heterozygous females (MeCP2+/-). Since the gene is X-linked, the distinction between groups III and IV is necessary to provide a realistic representation of the syndrome while collecting conclusive data. Cortical and cardiac activity will be measured by electroencephalogram and electrocardiogram. Neuronal excitability will be visualized through imaging with a genetically encoded calcium indicator (GCaMP6) (8), while seizures will be induced by repeated pentylentetrazole injection (8-9) to simulate a chronic epileptic state in all mice except group I. Analysis of parameters before, during, and after seizures will allow evaluation of post-ictal dynamics. It is expected that MeCP2-deficient mice will exhibit hyperactivity of autonomic centers and an excitation/inhibition imbalance, leading to more severe seizures and slower cardiorespiratory recovery, as suggested by previous studies (5). By clarifying these mechanisms, this study aims to better understand the pathophysiology of sudden unexpected death in epilepsy and guide the development of targeted therapeutic strategies for Rett syndrome.

Références

1. S. Jansen, L.E.L.M. Vissers, B.B.A. de Vries, The Genetics of Intellectual Disability. *Brain Science* 13, 231 (2023).
2. R. Shankar, Managing epilepsy in people with intellectual disabilities - creating capable communities. *BJPsych Advances* 29, 305-307 (2023).
3. J.M. Bissonnette, S.J. Knopp, J. Maylie, T. Thong, Autonomic cardiovascular control in methyl-CpG-binding protein (Mecp2) deficient mice. *Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical* 136, 82-89 (2007).
4. L.M. Lombardi, S.A. Baker, H.Y. Zoghbi, MECP2 disorders: from the clinic to mice and back. *Journal of Clinical Investigation* 125, 2914-2923 (2015).
5. A. Percy, V. Cuddapah, S. Nwaobi, M. Olsen, Rett syndrome pathophysiological perspectives. *Degenerative Neurological and Neuromuscular Disease* 5, 103-116 (2015).
6. M.L. Gonzales, J.M. LaSalle, The Role of MeCP2 in Brain Development and Neurodevelopmental Disorders. *Current Psychiatry Reports* 12, 127-134 (2010).
7. Y. M. Vuu, C.-T. Roberts, M. Rastegar, MeCP2 Is an Epigenetic Factor That Links DNA Methylation with Brain Metabolism. *International Journal of Molecular Sciences* 24, 4218 (2023).
8. F. M. Simoes de Souza, R. Williamson, C. McCullough, A. Teel, G. Futia, M. Ma, A. True, J. P. Crimaldi, E. Gibson, D. Restrepo, Miniscope Recording Calcium Signals at Hippocampus of Mice Navigating an Odor Plume. *Journal of Visualized Experiments* 211, e67039 (2024).
9. A. J. Rocha, A. A. C. Rangel, C. M. Queiroz, Behavioral Characterization of Pentylentetrazole-induced Seizures: Moving Beyond the Racine Scale. *Journal of Visualized Experiments* 221, e68112 (2025).