



Institut Curie
Face au cancer
L'union d'un Hôpital
et d'un Centre
de Recherche

ATTENTION EMBARGO
jusqu'au 8 juillet 2004 - 18h



Communiqué de presse, 5 juillet 2004

La panne d'un "turbo cellulaire" mise en cause dans la maladie de Huntington

A l'Institut Curie, des chercheurs du CNRS et de l'Inserm apportent un nouvel éclairage sur la fonction de la huntingtine, la protéine dont la mutation est à l'origine de la maladie de Huntington. Cette maladie neurodégénérative, comme les maladies d'Alzheimer ou de Parkinson, se caractérise par la mort anormale d'une partie des neurones.

Les chercheurs viennent de découvrir que la huntingtine telle un "turbo cellulaire" accélère le transport d'un facteur de survie des neurones. Lorsque la huntingtine est mutée, ce transport ralentit et les neurones n'étant progressivement plus protégés meurent par apoptose.

Cette découverte, publiée dans la revue *Cell* du 9 juillet 2004, pourrait à terme permettre de trouver de nouvelles solutions thérapeutiques pour bloquer la mort accélérée des neurones.

La maladie de Huntington est une affection d'origine génétique qui touche environ 6 000 personnes en France et concerne plus de 12 000 porteurs du gène muté provisoirement indemnes de signes cliniques. Elle est caractérisée par des mouvements incontrôlés, un changement de personnalité, la démence et la mort des patients 10 à 20 ans après l'apparition des premiers symptômes (voir "pour en savoir plus" p.2).

Le gène responsable de cette maladie a été identifié. Il est à l'origine de la synthèse de la protéine **huntingtine**. La fonction de cette protéine était jusqu'à présent mal comprise. Une seule évidence : cette protéine protège les neurones contre la mort cellulaire. Quand elle est altérée, c'est l'inverse qui se produit : la huntingtine mutée entraîne, par un mécanisme encore mal connu, la mort accélérée des neurones du striatum, région du cerveau où débute la maladie de Huntington.

La huntingtine : un "turbo cellulaire"

Afin de comprendre comment la huntingtine contrôle la survie des neurones, Laurent Gauthier et Bénédicte Charrin sous la direction de Sandrine Humbert¹ et de Frédéric Saudou² à l'Institut Curie ont observé par vidéomicroscopie 3D rapide l'effet de cette protéine (voir page image).

A l'état normal, la protéine huntingtine, telle un "turbo cellulaire", accélère la locomotion du facteur BDNF³, nécessaire à la survie des neurones du striatum. "Fabriqué" dans le cortex, ce facteur doit ensuite être véhiculé vers le striatum. Le transport du BDNF nécessite :

- des microtubules pour "rails" : ces longs filaments à la structure particulière, répartis de façon homogène dans les cellules, servent à acheminer les molécules vers leur destination ;
- des moteurs moléculaires pour "locomotives" : ces protéines motrices utilisent l'énergie de l'ATP pour "rouler", en sens unique, le long des microtubules et tracter des protéines.

Quand l'apoptose se dérègle...

Dans tous les organismes, les cellules se développent, se reproduisent, puis meurent. Mais il existe plusieurs façons de mourir. Les cellules peuvent mourir accidentellement – c'est la nécrose – ou alors "décider" de mourir – c'est l'apoptose.

Cette mort programmée permet d'éliminer les cellules excédentaires ou de se débarrasser des cellules endommagées qui pourraient être nocives.

La moindre anomalie dans ce processus peut entraîner de fâcheux dysfonctionnements. De nombreuses pathologies en témoignent :

- lorsque l'apoptose est bloquée, les cellules endommagées ne sont plus éliminées : il y a alors risque de **cancer**.
- de même, c'est une accélération du programme apoptotique conduisant à une disparition anormale d'une partie des neurones qui est à l'origine de certaines maladies neurodégénératives telles que les maladies d'**Alzheimer**, de **Parkinson** ou de **Huntington**.

¹ Sandrine Humbert est chargée de recherche à l'Inserm.

² L'équipe "Signalisation intracellulaire et mort neuronale" UMR 146 CNRS/Institut Curie est dirigée par Frédéric Saudou, directeur de recherche à l'Inserm.

³ BDNF (brain-derived neurotrophic factor) : facteur de croissance synthétisé dans le cortex, il favorise la survie de certaines classes de neurones.

Les chercheurs de l'unité Institut Curie/CNRS montrent que lorsque la huntingtine est normale, le BDNF est transporté à la vitesse d'un TGV, alors que, lorsque la huntingtine est altérée, c'est une locomotive à vapeur qui le véhicule vers les neurones du striatum. Or, le ralentissement du trafic du BDNF nuit à long terme à la survie des neurones du striatum.

Ce ralentissement pourrait en outre expliquer l'apparition tardive de la maladie. Dans les premières années, le facteur BDNF continue à parvenir, bien que plus lentement, jusqu'aux neurones du striatum, où il bloque l'effet apoptotique de la protéine huntingtine mutée. Puis, progressivement, la quantité de BDNF diminue dans les neurones du striatum – peut-être sous l'effet d'autres facteurs – et le processus d'apoptose dû à la huntingtine mutée ne peut plus être "contrecarré".

Chez les patients atteints par la maladie de Huntington, la quantité de BDNF s'avère d'ailleurs moindre dans les neurones du striatum.

Bien qu'étant encore au stade fondamental, ces découvertes ouvrent de nouvelles voies d'investigation pour le traitement de la maladie Huntington. La "ré-accélération" du transport du BDNF vers les neurones du striatum pourrait être une solution pour "désactiver" l'apoptose en bloquant l'effet de la huntingtine mutée.

A plus long terme, d'autres maladies, comme le cancer, dans lesquelles l'apoptose joue un rôle fondamental pourraient également bénéficier de ces découvertes.

Référence

"Huntingtin controls neurotrophic support and survival of neurons by enhancing BDNF vesicular transport along microtubules"

Laurent R. Gauthier¹, Bénédicte C. Charrin¹, Maria Borrell-Pagès¹, Jim P. Dompierre¹, Hélène Rangone¹, Fabrice P. Cordelières¹, Jan De Mey¹, Marcy E. MacDonald², Volkmar Leßmann³, Sandrine Humbert¹, Frédéric Saudou¹

Cell, vol. 118, pp. 127-138, 9 juillet 2004

¹ UMR 146 CNRS/Institut Curie,

² Molecular Neurogenetics Unit, Massachusetts General Hospital, Charlestown, Massachusetts, USA

³ Institut für Physiologie & Pathophysiologie, Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Allemagne

Pour en savoir plus :

La maladie de Huntington

La maladie de Huntington dite "chorée de Huntington" est une affection neurologique rare qui touche 1 personne sur 10 000 et se manifeste entre 35 et 50 ans. Les symptômes les plus frappants sont des mouvements anormaux involontaires et saccadés des membres, de la tête et du cou (chorée). Y sont associés des troubles mentaux (anxiété, irritabilité, dépression) et une détérioration intellectuelle qui progresse jusqu'à la démence. La mort survient 15 à 20 ans après l'apparition de la maladie suite à des complications (embolie pulmonaire, pneumonie, ou autre infection).

Le diagnostic clinique est souvent difficile et long à établir en raison des symptômes très variables et pouvant se confondre facilement avec des troubles psychiques. Il doit être confirmé par un examen du cerveau (IRM) ou par un test génétique. Lorsque des cas sont connus dans une famille, il est possible de réaliser un test génétique prédictif. Cependant, cette démarche doit être mûrement réfléchie. En effet, les premiers symptômes apparaissent relativement tard et, pour l'instant, il n'existe pas de traitements pour ralentir leur apparition ou leur progression.

Une protéine mutante : la huntingtine

La chorée de Huntington est une **maladie génétique autosomale dominante** : dès lors que l'un des deux parents est porteur du gène muté, 50 % de la descendance héritera de la mutation et développera un jour la maladie.

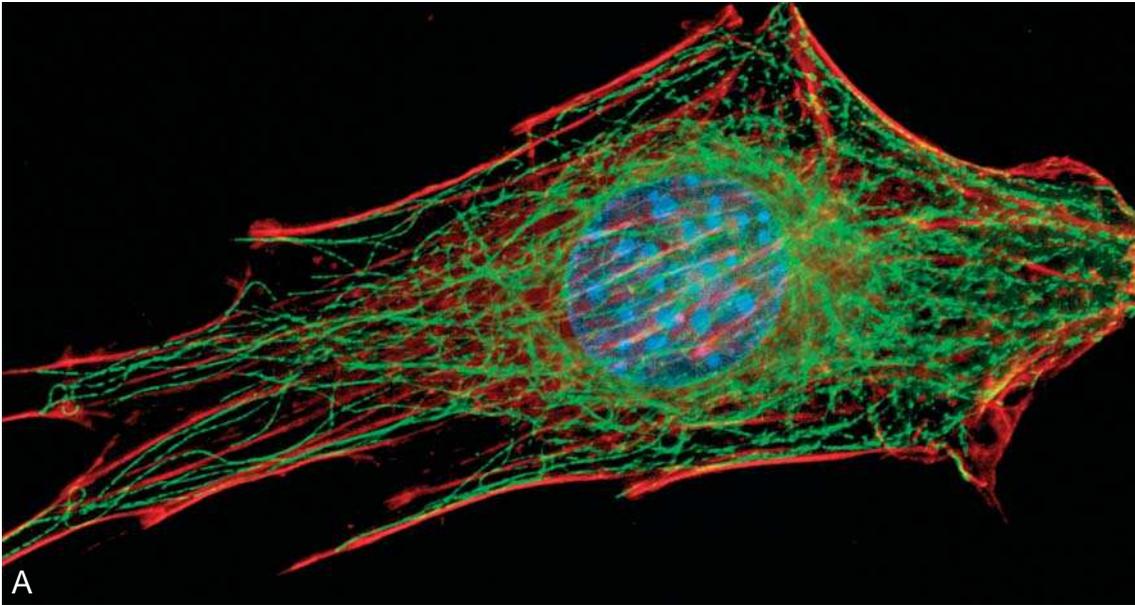
Le gène IT15 responsable de la maladie est localisé sur le chromosome 4 et permet la synthèse d'une protéine, **la huntingtine**. A l'état normal, cette protéine contient des répétitions d'un acide aminé, la glutamine, qui peuvent devenir dangereuses : à partir d'un certain seuil (35 à 40 glutamines), la huntingtine est mutante et induit la maladie. Et plus les répétitions sont nombreuses, plus les symptômes apparaissent tôt.

Les travaux de l'équipe de Frédéric Saudou sont financés par l'Institut Curie, le Ministère de la Recherche et le CNRS, et ont obtenu le soutien de la Fondation pour la Recherche Médicale (FRM) et la Fondation BNP-Paribas, de l'Association pour la Recherche sur le Cancer (ARC), de la Hereditary Disease Foundation Cure HD Initiative, du Young Investigator Programme de l'European Molecular Biology Organization (EMBO) et de la société Provital.

Contacts presse

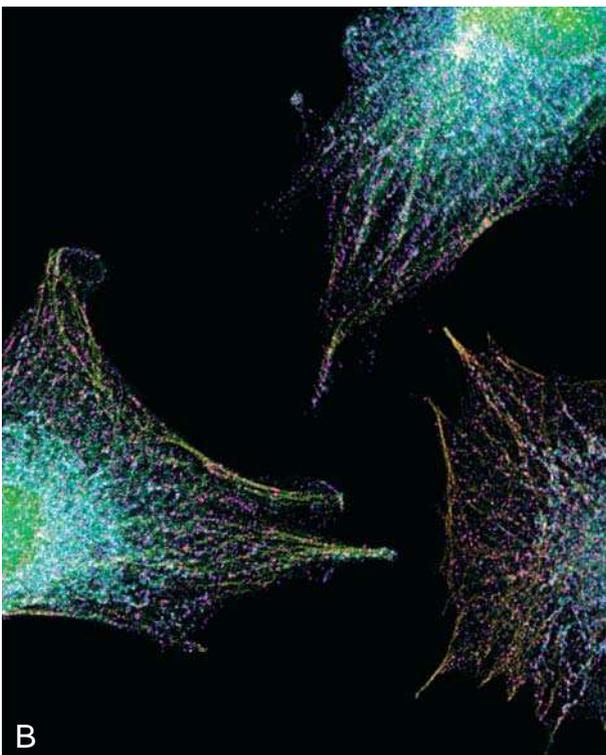
Institut Curie	Relations Presse	Catherine Goupillon Céline Giustranti Cécile Charré	Tél. 01 44 32 40 63 Tél. 01 44 32 40 64 Tél. 01 44 32 40 51	service.presse@curie.fr	www.curie.fr
	Iconographie				
CNRS	Bureau de Presse	Martine Hasler	Tél. 01 44 96 46 35	martine.hasler@cnrs-dir.fr	www.cnrs.fr
Inserm	Pôle presse	Céline Goupil	Tél. 01 44 23 60 73	presse@tolbiac.inserm.fr	www.inserm.fr

1. Le réseau des microtubules

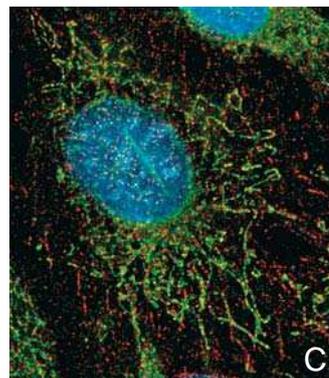


□ Cellule d'origine neuronale où l'on observe le squelette des cellules : les microfilaments d'actine en rouge et le réseau de microtubules en vert.

2. Déplacement de la huntingtine et du BDNF



□ Dans cette cellule d'origine neuronale, on observe en magenta la protéine huntingtine, en bleu le BDNF et en jaune les microtubules. Le BDNF se déplace le long des rails de microtubules. Ce transport est stimulé par la protéine huntingtine.



□ Cellule d'origine neuronale montrant la co-localisation de la huntingtine (en rouge) et du BDNF (en vert).