

Information presse

Le resvératrol au secours des neurones qui dysfonctionnent

L'équipe Avenir de l'Inserm coordonnée par Christian Néri vient de montrer que l'activation de certaines enzymes, –déjà connues pour leurs effets protecteurs vis-à-vis du stress cellulaire et impliquées dans la longévité– protège la cellule neuronale de la toxicité induite par la huntingtine, la protéine de la maladie de Huntington. Ces résultats ont été possibles grâce à l'approche originale utilisée par les chercheurs, fondée sur l'étude de deux modèles animaux complémentaires : le ver *Caenorhabditis elegans* sur lequel des tests *in vivo* ont été effectués, et la souris dont une catégorie de neurones situés dans le cerveau ont été analysés *in vitro*. Ce travail est publié dans la revue *Nature Genetics*.

Le nématode *C. elegans* a été utilisé comme modèle transgénique car il facilite le suivi *in vivo* –notamment au plan génétique– des effets neuronaux induits par les substances à tester. Les chercheurs de l'Inserm se sont intéressés au potentiel neuroprotecteur de certaines enzymes, les sirtuines, qui régulent l'activité de protéines cibles en enlevant des groupements acetyls (un arrangement particulier de quelques atomes d'oxygène, de carbone, et d'hydrogène) de certains acides aminés (les composants des protéines).

Par ce mécanisme, les sirtuines augmentent les défenses contre le stress cellulaire. Les chercheurs montrent en particulier que l'activation de ces enzymes *via* le resvératrol –une molécule chimique présente dans le raisin–, conduit à une moindre toxicité dans les cellules neuronales qui expriment une forme mutée de la huntingtine.

Les résultats obtenus par Christian Néri et son équipe montrent que l'effet neuroprotecteur chez le ver *C. elegans* passe par une cascade de réactions qui débute par l'activation des sirtuines par le resvératrol, entraînant celle des facteurs de transcription de type FOXO. Ces derniers interviennent pour leur part, en bout de chaîne, sur l'expression d'un large ensemble de gènes particulièrement impliqués dans la résistance au stress et la longévité.

Le resvératrol, composé à l'origine de ces réactions en chaîne, fait partie de la famille des polyphénols. Cette molécule était connue pour son fort pouvoir antioxydant, évoqué comme l'un des ingrédients responsable du 'French paradox'. La stimulation des sirtuines est un autre aspect des propriétés de cette molécule. Le pouvoir antioxydant du resvératrol est-il en partie la conséquence de l'activation des sirtuines ? D'autres investigations sont nécessaires sur ce point.

L'importance des sirtuines et des facteurs de transcription FOXO fait actuellement l'objet de nombreuses études, en lien avec leur rôle dans la résistance générale de la cellule au stress, et dans la longévité.

Le travail publié ce jour par les chercheurs de l'Inserm suggère pour la première fois que la stimulation de la résistance des neurones au stress par l'intermédiaire des sirtuines, pourrait conduire à des traitements pour les maladies neurodégénératives comme la maladie de Huntington.

→ Christian Néri est lauréat du programme *Avenir*, lancé par l'Inserm pour la première fois en 2001

Avenir est un appel à projets de recherche destiné à soutenir les travaux scientifiques innovants de jeunes chercheurs titularisés et de post-doctorants (ces étudiants qui ont souhaité après leur thèse compléter leur formation par un stage effectué à l'étranger, pour la plupart, et qui peuvent rencontrer des difficultés à exercer leurs activités de recherche en France). L'objectif du programme *Avenir* est de permettre à ces scientifiques de mener, plus librement et bien plus tôt dans leur carrière, des projets originaux de recherche grâce à la mise à disposition de moyens très attractifs durant 3 ans : une aide financière annuelle de 60k€, un espace d'environ 50 m² pour exercer leur activité, le libre accès à du matériel de pointe, la possibilité de monter leur propre équipe de recherche, et pour les post-doctorants l'attribution d'une allocation mensuelle de 2300 €net.

> Pour en savoir plus

Source

"Resveratrol rescues mutant polyglutamine cytotoxicity in C.elegans and mammalian neurons"

J. Alex Parker, Margarita Arango, Salima Abderrahmane, Emmanuel Lambert, Cendrine Tourette, Hélène Catoire, & Christian Néri

Equipe Avenir Inserm, Laboratoire de Biologie Génomique, Centre Paul Broca, 75014 Paris, France.

Nature Genetics, advanced publication on line, 27 mars 2005.

Contact chercheur

Christian Néri

Tel : 01 40 78 86 52

Mèl : neri@broca.inserm.fr