

Paris le 6 septembre 2010

Information presse

Un moteur cellulaire essentiel au fonctionnement des cellules nerveuses : conséquences pour la compréhension de la maladie de Huntington

La maladie de Huntington se caractérise par l'atrophie d'une zone spécifique du cerveau : le striatum. Cette atrophie pourrait être liée au mauvais fonctionnement de la dynéine, une protéine essentielle au transport des molécules dans les neurones. C'est ce que concluent des recherches menées par une équipe internationale de 23 chercheurs coordonnés par Luc Dupuis de l'unité Inserm 692 de Strasbourg et Albert Ludolph de l'Université d'Ulm (Allemagne). Leurs résultats sont publiés en ligne dans la revue *Human Molecular Genetics*.

La maladie de Huntington est une maladie neurodégénérative héréditaire qui touche 6000 personnes en France. Elle est due à la mutation d'un gène codant pour la synthèse d'une protéine : la huntingtine. Au niveau anatomique, elle se manifeste par des lésions dans un centre d'intégration du cerveau : le striatum. Apparaissant autour de 45 ans, les malades voient progressivement le déclin de leurs aptitudes physiques et mentales jusqu'à la démence et la mort. Aucun traitement n'existe en effet à ce jour.

Troubles moteurs et comportementaux chez des souris mutées

Depuis 2003, des chercheurs de l'Inserm à Strasbourg travaillent sur une lignée de souris mutées présentant des problèmes musculaires mais aussi des troubles comportementaux tels qu'une hyperactivité. Grâce à des IRM et des observations cellulaires, ils ont mis en évidence des lésions dans le striatum de ces souris mutées. *"Nos souris n'ont cependant pas la maladie de Huntington, car elles n'ont pas de mutation sur la huntingtine et vivent tout à fait normalement"* précise Luc Dupuis.

Rôle clé de la dynéine dans le fonctionnement des neurones du striatum

Ces souris portent une mutation sur gène codant pour un "moteur" moléculaire : la dynéine. Elle est la seule protéine permettant le transport des cargos (vésicules, protéines, organites) de l'extrémité des axones et des dendrites vers le corps cellulaire. *"On soupçonnait la dynéine d'intervenir dans la dégénérescence des cellules striatales, mais, grâce à ce travail, nous avons apporté la preuve directe de ce lien"* explique Luc Dupuis.

La maladie de Huntington pourrait ainsi être liée à un mauvais fonctionnement de la dynéine. C'est une hypothèse importante lorsque l'on sait que la dynéine ne se déplace à "pleine vitesse" que si elle est associée à d'autres protéines, notamment à la huntingtine. *"La dynéine transporte de multiples cargos. Notre travail consiste maintenant à déterminer quel(s) cargo(s) transportés sont essentiels au fonctionnement du striatum. Mais d'autres pistes pour mieux comprendre la maladie de Huntington ne sont pas à négliger"* souligne Luc Dupuis.

Source :

A point mutation in the dynein heavy chain gene leads to striatal atrophy and compromises neurite outgrowth of striatal neurons

kerstine. braunstein^{1,7}, judith eschbach^{2,3}, krisztina róna-vörös¹, rana soylu⁴, elli mikrouli⁴, yves larmet^{2,3}, Frédérique rene^{2,3}, jose-luis Gonzalez de aguilar^{2,3}, jean-philippe loeffler^{2,3}, hans-peter müller¹, selina bucher⁵, thomas kaulisch⁵, heiko g. niessen⁵, julia tillmanns⁵, kristina fischer⁶, birgit schwalenstocker¹, jan kassubek¹, bernd pichler⁶, detlef stiller⁵, åsa petersen⁴, albert c. ludolph¹ and luc dupuis^{2,3,*}

(1) Department of Neurology, University of Ulm, Ulm, Germany

(2) Inserm, U692, Laboratoire de Signalisations Moléculaires et Neurodégénérescence, Strasbourg, F-67085 France

(3) Université de Strasbourg, Faculté de Médecine, UMRS692, Strasbourg, F-67085 France

(4) Translational Neuroendocrine Research Unit, Department of Experimental Medical Research, Lund University, Lund, Sweden

(5) *In-vivo* Imaging, Target Discovery Research, Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & CO- KG, Biberach, Germany

(6) Laboratory for Preclinical Imaging and Imaging Technology of the Werner Siemens-Foundation, Department of Radiology, Eberhard Karls University of Tübingen, Röntgenweg 13, 72076, Tübingen, Germany

(7) Present address: Department of pathology, Johns Hopkins University School of Medicine, 558 Ross Research Building, 720 Rutland Avenue, Baltimore, MD 21205, USA.

Human Molecular Genetics <http://dx.doi.org/10.1093/hmg/ddq361>

Contact chercheur

Luc Dupuis

Unité Inserm 692 "Laboratoire de signalisations moléculaires et neurodégénérescence"

Faculté de médecine, Université de Strasbourg

Strasbourg

Email : ldupuis@neuro-cnrs.unistra.fr

Tél : 03 68 85 30 91

Natif de Lille, Luc Dupuis travaille depuis 13 ans au sein du laboratoire Inserm de Strasbourg dirigé par Jean-Philippe Loeffler. Outre la maladie de Huntington, il s'intéresse aussi à la maladie de Charcot, appelée aussi sclérose latérale amyotrophique.