

ATTENTION: INFORMATION SOUS EMBARGO JUSQU'AU 24 Juin, 23 heures, heure de Paris

Paris, le 24 juin 2014

Information presse

Des neurones d'emblée trop sensibles au stress cellulaire dans la maladie de Huntington

Les neurones ne peuvent pas se défendre correctement contre la maladie de Huntington, et ce, dès le début de la pathologie. C'est ce qu'une équipe de chercheurs de l'Inserm de l'Institut de biologie Paris-Seine (Inserm/CNRS/université Pierre et Marie Curie) et leurs collègues américains et australiens ont découvert. En cause, la défaillance d'un mécanisme important de longévité cellulaire. Au-delà de ce résultat, cette étude montre l'importance de restaurer la capacité de résistance au stress des neurones pour retarder les manifestations de la maladie. Des travaux qui conduisent à une nouvelle façon d'envisager de traiter les maladies neurodégénératives. Les résultats de ce travail sont publiés dans *PLoS Biology*.

La maladie de Huntington est une pathologie neurodégénérative héréditaire dont les symptômes comprennent des mouvements involontaires (chorée) et des troubles cognitifs et psychiatriques. La maladie se déclare à tous les âges de la vie, mais en général vers 40 ans. Elle évolue sur de nombreuses années, avec une perte d'autonomie progressive et un décès au bout de 15 à 20 ans en moyenne. Aucun traitement curatif ni préventif n'est actuellement disponible. Mais une prise en charge adaptée peut améliorer l'état des patients.

Environ 6.000 personnes seraient touchées par cette maladie en France, et probablement plus portent la mutation génétique à l'origine de la maladie. Des facteurs génétiques, épigénétiques et environnementaux permettraient d'expliquer les différences entre les patients, tant dans la diversité et la sévérité des symptômes rencontrés, que dans l'âge d'apparition de la maladie.

La maladie de Huntington est causée par des mutations dans le gène de la huntingtine et la production de protéines du même nom dont la forme est anormale. La huntingtine mutée génère un stress cellulaire continu qui conduit à la mort de certains neurones, notamment dans le striatum (partie centrale du cerveau). A partir de ce postulat, les chercheurs ont émis l'hypothèse que l'étude de cette maladie pourrait permettre de comprendre comment les neurones résistent au stress dans les maladies neurodégénératives.

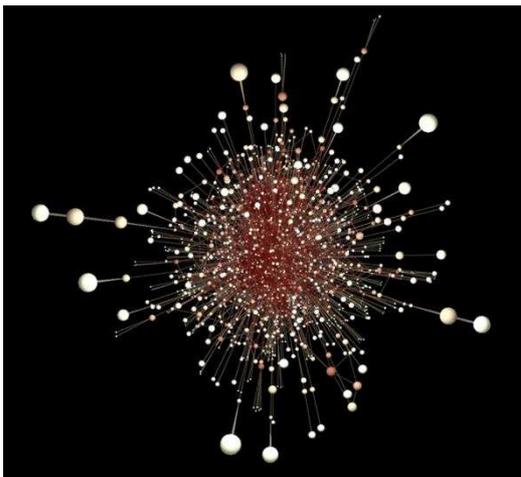
« Jusqu'à présent, on pensait que les neurones étaient capables de s'adapter à cette situation stressante, d'y résister en mobilisant pleinement leurs capacités de compensation. Ce que l'on a découvert, c'est que la résistance au stress de ces neurones est défaillante d'entrée de jeu, qu'elle est plus faible que celle d'une cellule normale », indique Christian Néri, directeur de recherche à l'Inserm à l'Institut de biologie Paris-Seine (Inserm/CNRS/université Pierre et Marie Curie). *« C'est une situation inattendue due à des anomalies précoces qui viennent bloquer les mécanismes de longévité des neurones*

adultes. Cela pose la question de "l'âge biologique" des neurones dans les maladies neurodégénératives », ajoute-t-il.

Le scientifique et ses collègues français, américains et australiens ont travaillé sur un petit ver (*C. elegans*) qui, grâce à sa transparence, rend facile une manipulation et une observation des neurones. A partir ces animaux dans lesquels le gène de la huntingtine mutée est introduit dans les neurones, ils ont étudié les effets de la huntingtine à l'échelle du génome à l'aide de modélisations mathématiques. Ils ont mis en évidence une inhibition des protéines FOXO, qui sont connues pour jouer un rôle important dans la longévité et la résistance au stress. Chez les centenaires, les gènes FOXO seraient efficaces pour lutter contre le stress cellulaire. Le secret de leur longévité s'expliquerait par un meilleur « équipement » pour résister au stress.

Les chercheurs ont confirmé ces résultats dans d'autres modèles de la maladie, mettant en lumière les liens étroits entre la longévité cellulaire et la résistance aux maladies neurodégénératives.

Mais surtout, ces travaux qui sont au centre du Laboratoire International Associé (LIA) de l'Inserm 'Longévité Neuronale' montrent l'importance de restaurer la capacité de résistance au stress des neurones pour retarder les manifestations de la maladie. Cette piste thérapeutique pourrait être particulièrement intéressante pour lutter contre les tout premiers stades de la maladie de Huntington et d'autres maladies neurodégénératives.



Les chercheurs ont fait appel à la biologie systémique pour déchiffrer la complexité des effets toxiques de la huntingtine mutée sur le génome des neurones. Ils ont analysé l'expression de ce génome par des modélisations mathématiques basées sur les réseaux d'interaction entre les gènes. Le résultat est illustré ici sous forme stylisée en 3D.



Les chercheurs ont travaillé sur de petits vers transparents. Il s'agit de nématodes *C. elegans* transgéniques modélisant la pathologie neuronale dans la maladie de Huntington. On peut voir chez l'animal vivant des anomalies morphologiques des axones grâce à des marqueurs fluorescents.

Sources

The Wnt Receptor Ryk Reduces Neuronal and Cell Survival Capacity by Repressing FOXO Activity during the Early Phases of Mutant Huntingtin Pathogenicity

Cendrine Tourette^{1,2,3,4}, Francesca Farina^{1,2,3}, Rafael P. Vazquez-Manrique^{1,2,3,◇}, Anne-Marie

Orfila^{1,2,3}, Jessica Voisin^{1,2,3}, Sonia Hernandez^{1,2,3}, Nicolas Offner^{1,2,3}, J. Alex Parker^{1,2,3,□}, Sophie Menet^{1,2,3}, Jinho Kim⁵, Jungmok Lyu⁶, Si Ho Choi⁶, Kerry Cormier⁷, Christina K. Edgerly⁵, Olivia L. Bordiuk⁵, Karen Smith⁸, Anne Louise⁹, Michael Halford¹⁰, Steven Stacker¹⁰, Jean-Philippe Vert^{11,12,13}, Robert J. Ferrante⁵, Wange Lu⁶ & Christian Neri^{1,2,3}

¹CNRS, UMR 8256, Laboratory of Neuronal Cell Biology and Pathology, 75005 Paris, France.

²Sorbonnes Universités, UPMC Univ Paris 06, F-75005, Paris, France.

³INSERM, Unit 894, 75014 Paris, France.

⁴AP-HP, Charles Foix Hospital, UF Functional Exploration, 94205 Ivry-sur-Seine, France.

⁵Neurological Surgery Department, University of Pittsburgh, Pittsburgh, PA 15213, USA.

⁶University of Southern California Keck School of Medicine, Eli and Edythe Broad Center for Regenerative Medicine and Stem Cell Research, Los Angeles, CA 90033, USA.

⁷Department of Neurology, Boston University School of Medicine, Boston, MA 02118, USA.

⁸VA Bedford Geriatric Research Education and Clinical Center, Edith Nourse Rogers Memorial Veterans Hospital, Bedford, MA 01730, USA.

⁹Pasteur Institute, Cytometry platform, 75015 Paris, France.

¹⁰Peter MacCallum Cancer Center, East Melbourne, VIC 3002, Australia.

¹¹Mines ParisTech, CBIO, 77300 Fontainebleau, France.

¹²Curie Institute, Research Center, 75005 Paris, France.

¹³INSERM, Unit 900, 75005 Paris, France.

PLoS Biology,

Contact chercheur

Christian Néri

Directeur de recherche Inserm

Institut de biologie Paris-Seine (Inserm, CNRS, UPMC)

Tél. : 01 44 27 60 45

Mob. : 07 86 26 10 87

Email : christian.neri@inserm.fr

Contact presse

presse@inserm.fr