

## Résilience au stress cellulaire, longévité neuronale et dynamique de la maladie de Huntington

**Christian NERI**

Institut de Biologie Paris-Seine, 75005 Paris.

<http://www.ibps.upmc.fr/fr/Recherche/umr-8256/biologie-et-pathologie-neuronale>

Tous les organismes vivants possèdent des mécanismes de réponse aux différentes formes de stress cellulaire qui sont d'origine physiologique ou environnementale. Ces mécanismes sont actifs dans tous les types de cellules et de tissus, y compris dans le cerveau et les cellules nerveuses. Ils permettent d'éviter que des dommages trop importants s'accumulent dans les cellules, empêchant le bon développement de l'organisme, la reproduction, la régénération et le maintien des fonctions vitales chez l'adulte. Ces mécanismes reposent sur des machines moléculaires qui fonctionnent comme des garants de la bonne santé des cellules. Ce phénomène peut être appelé 'résilience biologique', c'est à dire la capacité biologique d'un organisme à compenser le stress cellulaire et à rester fonctionnel. Ces machines moléculaires agissent à l'échelle de la cellule ainsi qu'à l'échelle du tissu des organes, par l'intermédiaire de phénomènes de communication intercellulaire, ou encore à celle de l'organisme entier, par l'intermédiaire de phénomènes de communication entre les organes. Ces mécanismes sont largement étudiés dans le cadre des recherches sur le vieillissement en relation avec les maladies liées à l'âge et avec la longévité. Ils sont notamment sous contrôle de facteurs de transcription (les facteurs qui contrôlent l'expression des gènes) qui fonctionnent comme des 'gardiens cellulaires' capables de percevoir les signaux de stress — et d'en mesurer l'intensité — pour ensuite coordonner la réponse collective des gènes pour s'ajuster et pour conserver l'équilibre fonctionnel de la cellule. Ainsi la coordination des gènes par certains facteurs de transcription permet de contrer le stress oxydatif, d'éliminer les molécules abimées ou encore d'adapter la production d'énergie et de réguler la division des cellules. Le facteur de transcription FOXO3 est un exemple très étudié de ces gardiens cellulaires qui possèdent un large spectre d'action autour du métabolisme, du « contrôle qualité » des composants cellulaires et de la résistance au stress, couvrant le maintien des réserves de cellules souches et la préservation des fonctions essentielles à la survie des cellules adultes.

La robustesse des mécanismes de résilience biologique est donc un facteur de santé tout au long de la vie. C'est aussi un facteur de résistance aux maladies qui pourrait jouer un rôle important dans la longévité fonctionnelle des organes. Dans la formation des tumeurs, les mécanismes de résilience biologique sont en principe capables de supprimer les cellules qui sont trop abimées. Dans les maladies neurodégénératives comme la maladie de Huntington, le facteur de stress cellulaire le plus grave est la production d'une protéine mal repliée, la huntingtine mutée, qui perturbe le fonctionnement des cellules nerveuses et des synapses qui les relient. L'hypothèse proposée par plusieurs laboratoires pose que ces mécanismes sont, lorsque la cellule est jeune, relativement efficaces pour la protéger contre les protéines mal repliées (le stress protéotoxique), contribuant à une adaptation fonctionnelle du cerveau au stress protéotoxique. En vieillissant, ces mécanismes de résilience s'épuisent, ce qui conduirait progressivement à la dysfonction des cellules nerveuses puis à leur mort.

Les recherches de notre équipe suggèrent que la situation est plus complexe. La production de huntingtine mutée a des effets larges et précoces, modifiant profondément

l'ensemble des fonctions cellulaires qui dans certaines régions du cerveau comme le cortex et le striatum, permettent la coordination des fonctions motrices et cognitives. La huntingtine mutée affecte aussi le fonctionnement des systèmes de résilience biologique qui sont sous contrôle de FOXO3, et ceci très tôt, avant l'apparition des signes majeurs de la maladie et probablement au cours du développement du cerveau. Etant donné que les gardiens de la résilience biologique comme FOXO3 jouent un rôle important dans les cellules nerveuses et les synapses, avec par exemple des effets sur la mémoire qui ont été étudiés chez la souris, il est important de comprendre le potentiel thérapeutique des mécanismes de résilience biologique pour lutter contre l'évolution des maladies neurodégénératives. S'il est vrai que ces mécanismes sont altérés dans la maladie de Huntington, avec des cellules nerveuses qui seraient d'entrée de jeu hypersensibles au stress cellulaire, nous devons chercher à comprendre les mécanismes impliqués dans le détail. Ainsi, une meilleure connaissance de ces mécanismes permettrait d'envisager sur le long terme des approches thérapeutiques permettant de restaurer les mécanismes « naturels » de protection des cellules nerveuses qui sont perdus ou amoindris dans la maladie de Huntington. Une telle approche devrait permettre de ralentir l'évolution de la maladie.

Cette problématique est importante car les capacités de résilience biologique ne sont pas identiques dans tous les organes et chez tous les individus — nous avons tous des spécificités individuelles, y compris sur un plan biologique — et le développement d'une médecine personnalisée gagne à tenir compte des spécificités individuelles en terme de résilience biologique. Pour ce faire, les chercheurs disposent de nouvelles technologies et de nouveaux modèles qui permettent de mesurer les capacités de résilience biologique dans des cellules humaines comme les cellules souches induites différenciées en neurones. Ces techniques permettent d'interroger le métabolisme de la cellule nerveuse humaine, notamment l'expression des gènes et des protéines, en relation avec son fonctionnement et ses capacités de résilience et de survie. Il s'agit d'un secteur de recherche émergent dont l'enjeu n'est pas des moindres puisqu'il a pour objectif de valider des tests diagnostiques ou des cibles thérapeutiques en vue d'une meilleure prise en charge de la maladie et du développement de 'traitements combinés' permettant de contrer l'évolution de la maladie de Huntington sur plusieurs fronts. Cette tendance est universelle dans la recherche sur les maladies, et les recherches sur la maladie de Huntington font là encore force d'exemple pour ce qui concerne la lutte contre les maladies neurodégénératives.