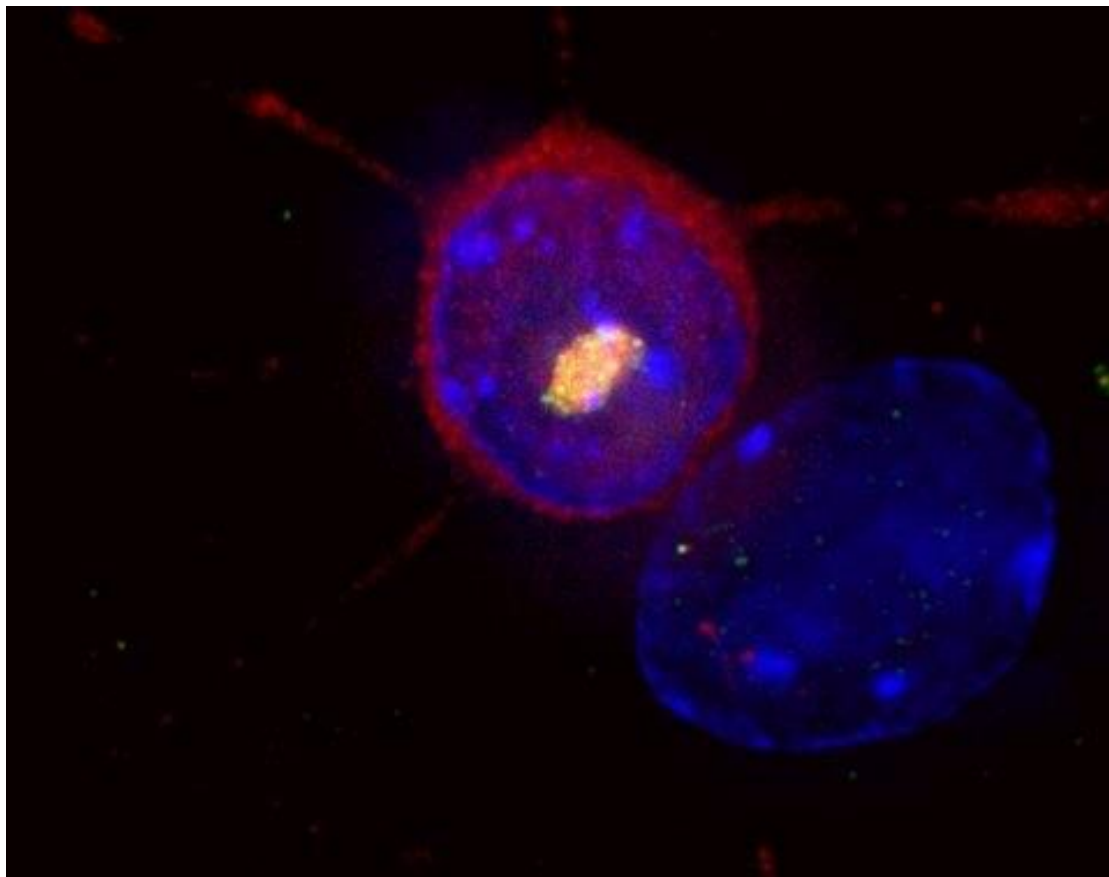


ATTENTION: INFORMATION SOUS EMBARGO JUSQU'AU 31 mars 2021, 19H00 (heure de Paris)

Paris, le 29 mars 2021

Information presse

Maladie de Huntington : un espoir de traitement pour protéger le cerveau



La maladie de Huntington est une pathologie neurodégénérative rare et héréditaire. Ici, un neurone du striatum exprimant la protéine huntingtine mutante (en rouge) à l'origine de la maladie de Huntington qui s'accumule dans le noyau (bleu) pour former un agrégat composé de huntingtine et d'autres protéines dont l'ubiquitine (en jaune).
© Frédéric Saudou.

La maladie de Huntington est une pathologie héréditaire qui entraîne la dégénérescence de neurones impliqués dans des fonctions motrices, cognitives et psychiatriques. Les traitements actuels sont symptomatiques et soulagent certains troubles mais ne permettent pas de modifier le cours de la maladie. Des chercheurs de l'Inserm, de

l'Université Grenoble Alpes et du CHU Grenoble Alpes au Grenoble Institut des Neurosciences espèrent y remédier. Ils proposent une nouvelle piste thérapeutique dans l'espoir de proposer aux patients un premier traitement neuroprotecteur, c'est-à-dire protégeant les neurones, dans les années qui viennent. Ils ont testé une molécule thérapeutique qui présente des résultats prometteurs chez la souris et est en cours d'évaluation préclinique. Ce travail est publié dans la revue *Science Advances*.

La maladie de Huntington est une pathologie neurodégénérative rare et héréditaire. Elle débute habituellement entre 30 et 50 ans et se manifeste par des troubles cognitifs, psychiatriques et des mouvements incontrôlés qui s'aggravent avec le temps jusqu'au décès, environ vingt ans plus tard. En France, environ 18 000 personnes sont concernées. 6 000 d'entre elles ont déjà des symptômes tandis qu'environ 12 000 sont porteuses du gène muté et savent qu'elles seront touchées dans les années qui viennent. L'équipe de Frédéric Saudou, directeur du Grenoble Institut des Neurosciences (Inserm/Université Grenoble Alpes/CHU Grenoble Alpes) travaille sur une nouvelle piste thérapeutique pour essayer d'apporter des solutions à ces patients.

La maladie est due à une anomalie sur le gène codant pour la protéine huntingtine qui interagit et régule l'activité d'au moins 400 autres protéines impliquées dans différentes fonctions cellulaires, dont le transport de molécules. Cette anomalie entraîne notamment une réduction du transport d'une molécule très importante appelée BDNF dans le cerveau entre le cortex et le striatum. Son rôle est de promouvoir la survie des neurones et d'assurer les connexions entre eux. Cette réduction de transport provoque donc chez les patients la mort des neurones dans ces régions cérébrales.

« Bien avant l'apparition des symptômes, nous observons une diminution du transport de BDNF. Cette molécule est indispensable à la survie des neurones et aux connexions neuronales entre le cortex et le striatum, deux régions impliquées entre autres, dans le contrôle de l'humeur et des mouvements », explique Frédéric Saudou, professeur à l'Université Grenoble Alpes et au CHU Grenoble Alpes.

Le chercheur et ses collègues pensaient donc que restaurer la circulation de ce facteur permettrait au moins en partie de protéger le cerveau de la mort neuronale.

Une molécule pour rétablir le transport de BDNF

En collaboration avec la directrice de recherche Inserm Sandrine Humbert, le chercheur et son équipe avaient déjà montré que cette molécule BDNF est transportée au sein de vésicules composées de nombreuses protéines, dont la huntingtine. Dans cette nouvelle étude, les chercheurs ont identifié une enzyme qui régule le transport de ces vésicules à BDNF en contrôlant un mécanisme cellulaire appelé « palmitoylation ». En augmentant le mécanisme de palmitoylation à l'aide d'une molécule appelée ML348, ils ont pu rétablir le transport des vésicules de BDNF.

Plusieurs expériences *in vitro* sur des neurones humains et *in vivo* chez la souris, ont montré que la molécule ML384 passe la barrière hématoencéphalique et qu'elle restaure le trafic de BDNF du cortex vers le striatum. Administré chez un modèle de souris atteint de la maladie, elle a permis de réverser les symptômes.

« L'injection de ML348 a réduit les troubles comportementaux moteurs et psychiques, permettant aux animaux de retrouver une activité proche des souris normales non malades », explique Frédéric Saudou. Par ailleurs, cette molécule améliore également le transport de BDNF dans des neurones humains issus de cellules souches pluripotentes de patients atteints de la maladie de Huntington (cellules IPS), démontrant que cette molécule est potentiellement capable d'agir chez l'Homme.

Suite à cette preuve de concept, le chercheur et son équipe vont passer à la phase des essais précliniques destinés à évaluer sur des modèles cellulaires et animaux, le comportement de la molécule dans l'organisme, sa sécurité d'emploi, ou encore à identifier les doses efficaces. L'objectif final est de développer un médicament pour les patients. Si ces résultats se confirment, cette molécule pourrait devenir le premier traitement « neuroprotecteur » contre la maladie de Huntington, épargnant certains neurones de la dégénérescence, avec peut être à la clé un ralentissement de la progression de la maladie.

Sources

Increasing brain palmitoylation rescues behaviour and neuropathology in Huntington disease mice

Amandine Virlogeux^{1*}, Chiara Scaramuzzino^{1*}, Sophie Lenoir¹, Rémi Carpentier¹, Morgane Louessard², Aurélie Genoux¹, Patricia Lino², Maria-Victoria Hinckelmann¹, Anselme L. Perrier^{2,3}, Sandrine Humbert¹, Frédéric Saudou¹

1 Univ. Grenoble Alpes, Inserm, U1216, CHU Grenoble Alpes, Grenoble Institut Neurosciences, GIN, 38000, Grenoble, France.

2 INSERM U861, UEVE, I-STEM, AFM, 91100, Corbeil-Essonnes, France

3 Commissariat à l'Énergie Atomique et aux Énergies Alternatives (CEA), Direction de la Recherche Fondamentale, Institut François Jacob, Molecular Imaging Center (MIRGen), CNRS UMR 9199, Université Paris-Saclay, 92265, Fontenay-aux-Roses, France.

Science Advances, 31 mars 2021

Contact chercheur

Frédéric Saudou

Directeur du Grenoble Institut des Neurosciences (Inserm/Université Grenoble Alpes/CHU Grenoble Alpes)

frederic.saudou@inserm.fr

Sandrine Humbert

Directrice de Recherche Inserm

sandrine.humbert@univ-grenoble-alpes.fr

Téléphones sur demande

Contact presse

presse@inserm.fr



Accéder à la [salle de presse de l'Inserm](#)