

## **La recherche sur l'impact des traitements visant le gène de l'Huntingtine (HTT)**

**« Des impacts fonctionnels de la baisse de l'Huntingtine (HTT) sur la synapse cortico-striatale tripartite humaine »,**

prochaine thèse de Mathilde Louça, financée par l'AHF

→ **Mathilde Louçã**, étudiante de 24 ans, est passionnée par le cerveau et les maladies qui altèrent son fonctionnement. Jeune diplômée d'un master en « Signalisation et Neurosciences » de l'Université de Paris-Saclay, Mathilde rejoindra, fin 2020, l'équipe du Docteur Anselme Perrier qui effectue ses recherches au Laboratoire des Maladies Neurodégénératives, une unité mixte de recherche rassemblant le CEA, le CNRS et l'université Paris-Saclay.

Ce laboratoire est hébergé à MIRCen, un département de recherche préclinique du CEA localisé à Fontenay-aux-Roses. Ce doctorat de trois ans est rendu possible grâce à un financement principal de l'Association Huntington France complété par un co-financement du CEA.

MIRCen est constituée d'un ensemble de plateformes technologiques et d'équipes de recherche dédiées à la validation de modèles cellulaires et animaux de pathologies neurodégénératives pour ensuite évaluer de nouvelles thérapies pour ces maladies. L'équipe d'Anselme Perrier a rejoint MIRCen en octobre 2019 pour y développer d'une part son équipe de recherche et d'autre part une plateforme de recherche de médicaments produits à partir de cellules souches pluripotentes humaines (CSPH). L'expertise principale de l'équipe concerne la modélisation de maladies neurodégénératives à l'aide de cellules nerveuses humaines. En particulier, l'équipe travaille depuis 2005 sur la modélisation de la maladie de Huntington et les thérapies cellulaires, géniques ou médicamenteuses qui pourraient à terme apporter un bénéfice aux patients.

Actuellement, la thérapie la plus prometteuse pour la maladie de Huntington consiste à « cibler » directement le gène muté de l'Huntingtine (HTT). Par

exemple, l'approche thérapeutique « ASO » (pour Anti-Sense Oligonucleotide) est la plus avancée et fait l'objet d'essais cliniques en Europe et aux Etats-Unis. Les résultats sont très encourageants. Cependant cette approche cible également le gène « normal », non muté, de l'HTT. Or, notre génome est constitué de deux chromosomes qui portent chacun un gène codant l'HTT, on dit qu'il y a deux « allèles ». Les patients possèdent un allèle HTT mutant, responsable de la maladie, et un allèle HTT normal. L'allèle HTT normal joue probablement un rôle physiologique important dans la plupart des cellules de notre organisme. Ainsi, se pose la question de savoir si le ciblage de la forme mutante de l'HTT et en même temps la forme normale de l'HTT n'aurait pas un effet global délétère.

C'est dans ce contexte que s'intègre le projet de recherche de Mathilde Louçã qui porte sur l'étude « Des impacts fonctionnels de la baisse de l'Huntingtine sur la synapse cortico-striatale tripartite humaine ». Pendant ses 3 années de thèse, Mathilde exploitera les propriétés d'auto-renouvellement et de pluripotence de cellules souches pluripotentes humaines (CSPH) dérivées de sujets qui portent un gène mutant HTT et un gène HTT normal et d'individus porteurs uniquement du gène normal.

Le premier objectif de sa thèse sera d'établir un modèle cellulaire permettant de « mimer » in vitro, les connexions nerveuses entre le cortex cérébral et le striatum, deux structures précocement affectées au cours de la maladie. Ces connexions neuronales sont de nature chimique, électrique et physique. Très complexes dans leur fonctionnement, elles sont réalisées au niveau de structures cellulaires que l'on appelle « synapse ». Ensuite, Mathilde comparera différents médicaments qui pourraient réduire le niveau d'HTT non seulement dans les neurones mais aussi dans les cellules gliales qui jouent, elles aussi, un rôle crucial dans l'optimisation fonctionnelle des synapses cortico-striatales. Enfin, elle étudiera les conséquences fonctionnelles de ces traitements dans les astrocytes de la synapse humaine, in vitro. Globalement, ce projet vise à déterminer, à l'échelle de la synapse, si les traitements anti-HTT ciblant spécifiquement l'HTT mutée sont plus efficaces et plus sûrs que les traitements non discriminants qui visent aussi l'HTT normale.

**ACTUELLEMENT, LA THÉRAPIE LA PLUS PROMETTEUSE POUR LA MALADIE DE HUNTINGTON CONSISTE À « CIBLER » DIRECTEMENT LE GÈNE MUTÉ DE L'HUNTINGTINE (HTT)...**