

# UN ESPOIR DE TRAITEMENT pour protéger le cerveau

**Par F. SAUDOU, Directeur de l'institut des Neurosciences de Grenoble,  
en collaboration avec les équipes de S. HUMBERT et A. PERRIER**

→ La maladie de Huntington entraîne la dysfonction puis dans les stades tardifs la perte 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 traitement neuroprotecteur, c'est-à-dire protégeant les neurones. Ils ont testé une molécule thérapeutique qui présente des résultats prometteurs chez la souris et est en cours d'évaluation préclinique. Ce travail a été publié dans la revue *Science Advances* en 2021.

La maladie de Huntington est due à une anomalie sur le gène codant pour la protéine huntingtine. Les recherches menées au cours des 20 dernières années dans de nombreux laboratoires dans le monde et en France ont permis de montrer que la protéine huntingtine a de nombreuses fonctions dans les cellules -en particulier dans les cellules nerveuses du cerveau- les neurones. La huntingtine interagit et régule l'activité d'au moins 400 autres protéines impliquées dans différentes fonctions cellulaires, dont le transport de molécules à l'intérieur des neurones. Nous avons montré il y a plusieurs années que la protéine huntingtine joue un rôle central dans le transport d'une molécule indispensable pour le fonctionnement du cerveau. Il s'agit de la molécule BDNF qui est

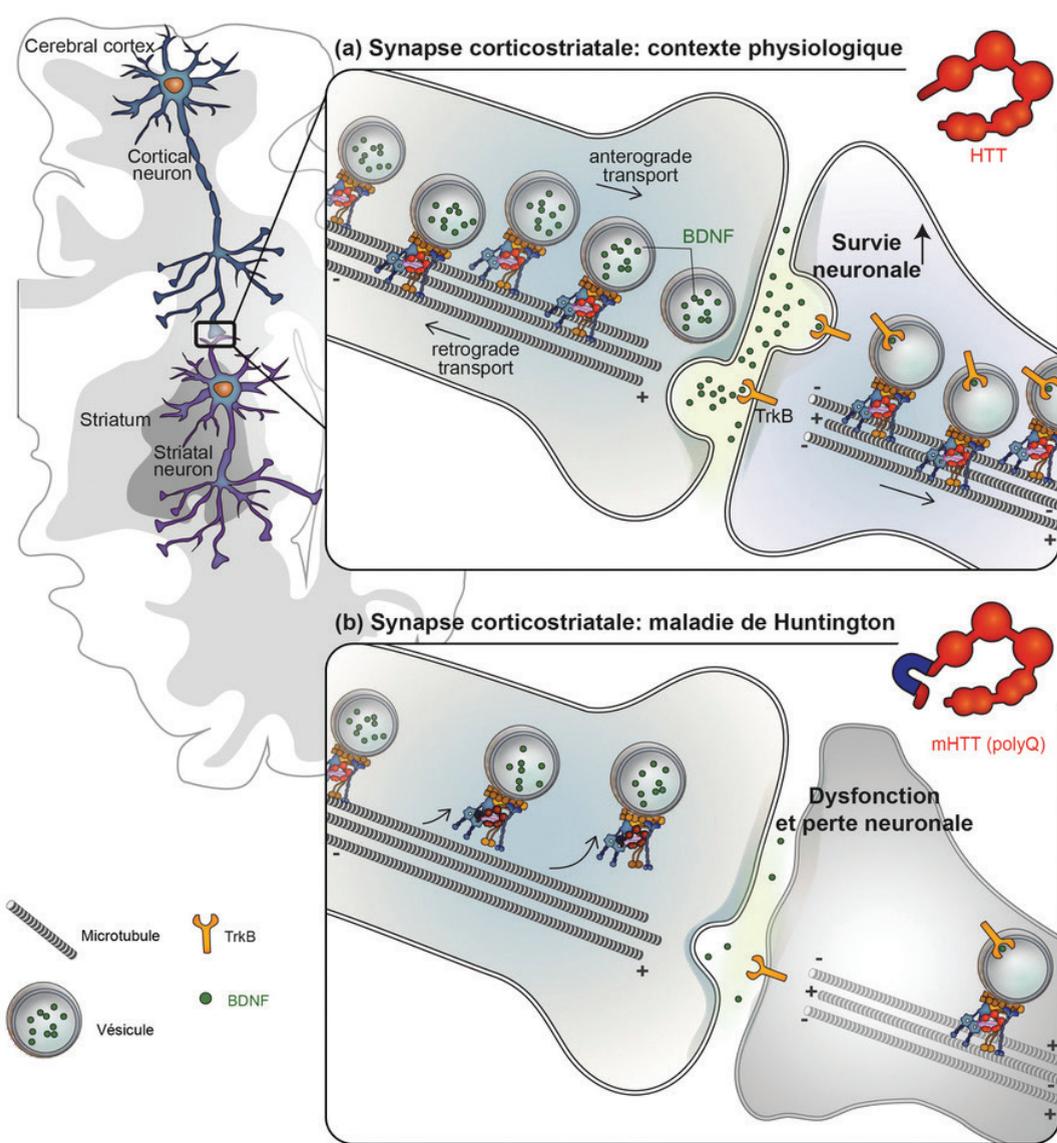
transportée normalement du cortex vers le striatum et dont le rôle est de promouvoir la survie des neurones et d'assurer la connexion et donc la communication nerveuse entre ces deux régions. Lorsque la protéine huntingtine est mutante, elle n'assure plus correctement ce transport. Elle induit donc une réduction du transport du BDNF entre le cortex et le striatum qui sont les deux régions les plus touchées chez les patients. Cette réduction de transport provoque chez les patients des défauts de communication neuronale et entraîne à plus long terme une perte des neurones dans ces deux régions cérébrales (Figure 1). Nous avons donc émis l'hypothèse que restaurer la circulation de ce facteur permettrait au moins en partie de protéger le cerveau de la perte neuronale.

## UNE MOLÉCULE POUR RÉTABLIR LE TRANSPORT DE BDNF

Dans cette étude, nous avons purifié les vésicules qui sont transportées par la protéine huntingtine et nous avons identifié une enzyme clé qui régule le transport des vésicules contenant du BDNF en contrôlant un mécanisme cellulaire appelé « palmitoylation ». En augmentant le mécanisme de palmitoylation à l'aide d'une molécule appelée ML348, nous avons pu rétablir le transport des vésicules de BDNF dans des neurones modèles de la maladie de Huntington.

Plusieurs expériences in vitro sur des neurones humains et in vivo chez la souris, ont montré que la molécule ML348 passe la barrière hématoencéphalique et qu'elle restaure le trafic de BDNF du cortex vers le striatum. Administré chez un modèle de souris modèle de la maladie, elle a permis de reverser 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. Nous avons montré que cette molécule améliore également le transport de BDNF dans des neurones humains issus de cellules souches pluripotentes de

**PLUSIEURS EXPÉRIENCES IN VITRO SUR DES NEURONES HUMAINS ET IN VIVO CHEZ LA SOURIS, ONT MONTRÉ QUE LA MOLÉCULE ML348 PASSE LA BARRIÈRE HÉMATOENCÉPHALIQUE ET QU'ELLE RESTAURE LE TRAFIC DE BDNF DU CORTEX VERS LE STRIATUM.**



**Figure 1**  
 Le transport du facteur neurotrophique BDNF localisé à l'intérieur de vésicules est indispensable pour la survie des neurones du striatum et du cortex. (a) En situation physiologique, les vésicules de BDNF sont transportées à l'intérieur des neurones par la huntingtine normale (HTT) le long de microtubules (structures qui servent de rails pour le transport). Le BDNF est alors libéré à la synapse et induit un signal de survie en activant des récepteurs spécifiques (TrkB). (b) Dans le cas de la maladie de Huntington, la huntingtine mutante (mHTT polyQ) induit un détachement des vésicules des microtubules. Les vésicules détachées ne sont plus transportées efficacement. La quantité de facteur BDNF est réduite ce qui va induire la dysfonction et à plus long terme, la perte des neurones du striatum et du cortex.

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 projet vient de bénéficier d'un accompagnement financier et humain par la Société d'Accélération du Transfert de Technologies, SATT

Linksiem de Grenoble. L'objectif est d'accompagner le développement de cette molécule pour son utilisation chez l'Homme. Nous développons donc actuellement des essais précliniques destinés à évaluer sur des modèles cellulaires et animaux, le comportement de la molécule dans l'organisme, sa sécurité d'emploi et 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, avec peut-être à la clé un ralentissement de la progression de la maladie.

Increasing brain palmitoylation rescues behaviour and neuropathology in Huntington disease mice. Amandine Virlogeux<sup>1\*</sup>, Chiara Scaramuzzino<sup>1\*</sup>, Sophie Lenoir<sup>1</sup>, Rémi Carpentier<sup>1</sup>, Morgane Louessard<sup>2</sup>, Aurélie Genoux<sup>1</sup>, Patricia Lino<sup>2</sup>, Maria-Victoria Hinkelmann<sup>1</sup>, Anselme L. Perrier<sup>2,3</sup>, Sandrine Humbert<sup>1</sup>, Frédéric Saudou<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Univ. Grenoble Alpes, Inserm, U1216, CHU Grenoble Alpes, Grenoble Institut Neuroscience, GIN, 38000, Grenoble, France.

<sup>2</sup> INSERM U861, UEVE, I-STEM, AFM, 91100, Corbeil-Essonnes, France

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

Sci Adv. 2021 Mar 31;7(14):eabb0799. doi: 10.1126/sciadv.abb0799.