

La Maladie de Huntington et la dérégulation du métabolisme du cholestérol dans le système nerveux central

La mutation qui affecte la survie des neurones dans la maladie de Huntington (MH) est à l'origine de nombreuses dérégulations cellulaires parmi lesquelles : un déficit de l'expression des gènes, un déficit énergétique ou encore une altération de la communication neuronale. Depuis une dizaine d'année, des études montrent que la production et la dégradation du cholestérol dans le cerveau sont aussi altérées. Le cholestérol joue un rôle essentiel au cours du développement du système nerveux mais aussi lorsque le cerveau est mature. Plusieurs pathologies du système nerveux central ont d'ailleurs pour origine directe une dérégulation de la voie du métabolisme du cholestérol comme le syndrome de Smith–Lemli–Opitz (SLOS) ou encore la maladie de Niemann–Pick type C (NPC). Le cholestérol est un composant essentiel de la myéline qui entoure les axones des neurones afin de faciliter la propagation de l'influx nerveux. Il structure aussi les membranes des neurones, permettant ainsi leur communication. Une particularité du cholestérol cérébral est que sa synthèse est réalisée localement, et que ses niveaux ne sont pas influencés par le cholestérol périphérique. Le cholestérol apporté par l'alimentation et celui produit par nos organes périphériques est bloqué par un « filtre » appelé la barrière hémato-encéphalique.

En conséquence, il est important d'étudier les réactions biochimiques qui gouvernent la production du cholestérol, mais aussi sa dégradation, au sein du cerveau. Dans notre laboratoire, nous avons mené une série d'expériences visant à étudier ces réactions dans le contexte de la MH, chez des modèles murins. Nous nous sommes plus particulièrement intéressés à la protéine CYP46A1, qui dégrade le cholestérol en un produit nommé le 24S-hydroxycholestérol (24S-OH). En effet, ce produit, qui peut traverser la barrière hémato-encéphalique afin d'être éliminé par notre corps, est diminué dans le plasma chez des patients MH à des stades précoces de la maladie. Nous avons montré, de façon originale, que CYP46A1 était déficitaire dans le cerveau de patients MH ainsi que chez deux modèles murins de la MH. Nous avons alors réintroduit la protéine CYP46A1 dans le striatum de ces deux souris par une stratégie de transfert de gène à l'aide de vecteurs viraux. Les souris bénéficiant d'une ré-expression de la protéine CYP46A1 ont été suivies pendant plusieurs mois afin d'étudier leur comportement locomoteur à l'aide de tests très spécifiques. Par exemple, les souris ont été soumises à un test permettant d'analyser leur coordination locomotrice et leur équilibre. Pour ce test, la souris est placée sur une barre cylindrique en rotation à une vitesse qui accélère graduellement. Le temps passé sur la barre en rotation témoigne de la coordination motrice de la souris. D'autres tests permettent d'évaluer l'activité locomotrice globale : les souris sont placées dans une enceinte reliée à des capteurs photoélectriques permettant de déterminer la distance totale parcourue en une heure. Les souris ayant des difficultés à se déplacer (cas des souris MH) parcourent une distance bien inférieure à celle des souris contrôle, non malades. Après l'étude comportementale, les souris sont sacrifiées et leur cerveau analysé sur des aspects moléculaires de la pathologie. Nous avons pu montrer que les souris MH bénéficiant d'une ré-expression de la protéine CYP46A1 présentent (1) une amélioration de leur comportement locomoteur (2) une diminution du nombre et de la taille des agrégats de Huntingtine mutée, (3) une amélioration de la morphologie des neurones et (4) une réactivation de la voie de synthèse du cholestérol. Dans un des modèles murins, CYP46A1 conduit aussi à améliorer dans le striatum l'expression de certains gènes associés à la synthèse et au transport du cholestérol, à la communication neuronale et à la dégradation de la Huntingtine mutée.

Ré-exprimer la protéine CYP46A1 dans le striatum de deux modèles murins MH est bénéfique. En dégradant le cholestérol du cerveau CYP46A1 permet une amélioration des symptômes et des marqueurs de la pathologie. Une altération de la dégradation du cholestérol pourrait ainsi participer à la toxicité de la Huntingtine mutée. L'augmentation des taux de cholestérol dans les neurones a déjà été décrit comme étant toxique dans un contexte différent de la MH. Il existe donc un lien entre le métabolisme du cholestérol et certaines altérations neuronales dans la MH qu'il faut maintenant élucider. Nos efforts se concentrent actuellement sur la compréhension des mécanismes impliqués dans les effets protecteurs de CYP46A1. Nous espérons à terme pouvoir proposer une nouvelle stratégie thérapeutique dans la MH basée sur le rétablissement du métabolisme du cholestérol.

Sandrine Bétuing,

Maitre de Conférences Université Pierre et Marie Curie

Unité de recherche Neurosciences Paris Seine, CNRS UMR8246-INSERM U1130, Paris