

C O M M U N I Q U E D E P R E S S E**Mort cellulaire**

Une molécule anti-rejet pour traiter également la maladie de Huntington

A l'Institut Curie, des chercheurs du CNRS et de l'Inserm viennent de montrer que la molécule FK 506, déjà utilisée en clinique pour éviter le rejet des greffes, pourrait traiter la maladie de Huntington. Cette pathologie, comme les maladies d'Alzheimer ou de Parkinson, se caractérise par la mort anormale d'une partie des neurones.

Les chercheurs ont découvert que FK 506 pouvait bloquer la toxicité de la protéine huntingtine qui, en entraînant la mort de certains neurones, est à l'origine de cette maladie. Déjà utilisée en clinique, la molécule FK 506 présente donc un fort potentiel pour devenir rapidement un traitement possible pour la maladie de Huntington.

Cette étude est publiée dans la revue *The Journal of Neuroscience* du 1^{er} février 2006.

La maladie de Huntington est une affection d'origine génétique qui touche environ 6 000 personnes en France et concerne plus de 12 000 porteurs du gène muté, provisoirement indemnes de signes cliniques. Elle est caractérisée par des mouvements incontrôlés, un changement de personnalité, la démence et la mort des patients 10 à 20 ans après l'apparition des premiers symptômes (voir "pour en savoir plus" p.2).

Le gène IT15 responsable de la maladie synthétise une protéine, la huntingtine, dont la fonction reste mal connue. A l'état normal, cette protéine contient des répétitions d'un acide aminé, la glutamine. Des répétitions qui peuvent devenir dangereuses : à partir d'un certain seuil (35 à 40 glutamines), la huntingtine est mutante et induit la maladie. Et plus les répétitions sont nombreuses, plus les symptômes apparaissent tôt. Il est admis que cette expansion anormale de glutamine est responsable d'un changement de structure de la huntingtine, qui s'accumule alors dans les neurones et provoque leur mort.

Un certain nombre d'autres maladies neurodégénératives sont dues au même type de mutation. Pour chacune de ces maladies, des régions différentes du cerveau sont spécifiquement atteintes. Dans le cas de la maladie de Huntington, ce sont les neurones du striatum, impliqués dans le contrôle du mouvement, qui dégénèrent.

A l'Institut Curie, Raúl Pardo et Emilie Colin sous la direction de Frédéric Saudou et Sandrine Humbert¹ étudient les mécanismes responsables de la mort des neurones dans la maladie de Huntington.

Ils viennent de montrer que la calcineurine, une protéine présente en grande quantité dans le cerveau, modifie chimiquement la huntingtine mutante, la rendant encore plus toxique pour les neurones.

Les chercheurs ont par ailleurs découvert que la molécule FK506 en inhibant la calcineurine « corrige » cette altération chimique sur la huntingtine mutante à la fois dans des neurones en culture et dans un modèle animal de la maladie. Par cette action, FK506

Quand l'apoptose se dérègle...

Dans tous les organismes, les cellules se développent, se reproduisent, puis meurent. Mais il existe plusieurs façons de mourir. Les cellules peuvent mourir accidentellement – c'est la nécrose – ou alors "décider" de mourir – c'est l'apoptose. Cette mort programmée permet d'éliminer les cellules excédentaires ou de se débarrasser des cellules endommagées qui pourraient être nocives. La moindre anomalie dans ce processus peut entraîner de fâcheux dysfonctionnements.

De nombreuses pathologies en témoignent :

- lorsque l'apoptose est bloquée, les cellules endommagées ne sont plus éliminées : il y a alors risque de cancer.
- de même, c'est une accélération du programme apoptotique conduisant à une disparition anormale d'une partie des neurones qui est à l'origine de certaines maladies neuro-dégénératives telles que les maladies d'Alzheimer, de Parkinson ou de Huntington.

¹ Frédéric Saudou est directeur de recherche Inserm et Sandrine Humbert est chargée de recherche Inserm dans l'équipe « Signalisation intracellulaire et mort neuronale » - Unité Mixte de Recherche 146 CNRS/Institut Curie.

empêche même la mort des neurones du striatum. Cette molécule permet donc d'annuler les effets négatifs de la huntingtine mutante dans les cellules.

FK506 pourrait être utilisé pour traiter la maladie de Huntington et ce, d'autant plus rapidement qu'elle est connue d'un point de vue thérapeutique. En effet, FK506 est déjà utilisée chez l'homme pour éviter les rejets de greffes.

Pour en savoir plus :

La maladie de Huntington

La maladie de Huntington dite "chorée de Huntington" est une affection neurologique rare qui touche 1 personne sur 10 000 et se manifeste entre 35 et 50 ans. Les symptômes les plus frappants sont des mouvements anormaux involontaires et saccadés des membres, de la tête et du cou (chorée). Y sont associés des troubles mentaux (anxiété, irritabilité, dépression) et une détérioration intellectuelle qui progresse jusqu'à la démence. La mort survient 15 à 20 ans après l'apparition de la maladie suite à des complications (embolie pulmonaire, pneumonie, ou autre infection).

Le diagnostic clinique est souvent difficile et long à établir en raison des symptômes très variables et pouvant se confondre facilement avec des troubles psychiques. Il doit être confirmé par un examen du cerveau (IRM) et par un test génétique. Lorsque des cas sont connus dans une famille, il est possible de réaliser un test génétique prédictif. Cependant, cette démarche doit être mûrement réfléchi. En effet, les premiers symptômes apparaissent relativement tard et, pour l'instant, il n'existe pas de traitements pour ralentir leur apparition ou leur progression.

La maladie de Huntington est une maladie génétique autosomale dominante : dès lors que l'un des deux parents est porteur du gène muté, 50 % de la descendance héritera de la mutation et développera un jour la maladie. Le gène IT15 responsable de la maladie est localisé sur le chromosome 4 et permet la synthèse d'une protéine, la huntingtine. A l'état normal, cette protéine contient des répétitions d'un acide aminé, la glutamine, qui peuvent devenir dangereuses : à partir d'un certain seuil (35 à 40 glutamines), la huntingtine est mutante et induit la maladie. Et plus les répétitions sont nombreuses, plus les symptômes apparaissent tôt.

Les travaux de l'équipe de Frédéric Saudou (Inserm) sont financés par l'Institut Curie, le Ministère de la Recherche et le CNRS, et ont obtenu le soutien de la Fondation pour la Recherche Médicale (FRM) et la Fondation BNP-Paribas, de l'Association pour la Recherche sur le Cancer (ARC), de l'association Française contre le Myopathies, du Young Investigator Programme de l'European Molecular Biology Organization (EMBO) et de la société Provitil.

Références

« Inhibition of calcineurin by FK506 protects against polyQ-huntingtin toxicity through an increase of huntingtin phosphorylation at S421 »

Raúl Pardo¹, Emilie Colin¹, Etienne Régulier², Patrick Aebischer², Nicole Déglon³, Sandrine Humbert¹, Frédéric Saudou¹

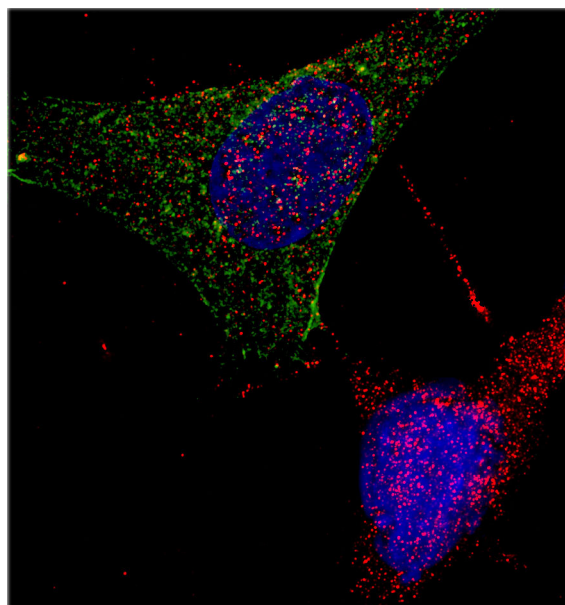
The Journal of Neuroscience, 1^{er} février 2006

¹UMR 146 CNRS/Institut Curie, Orsay ²Ecole Polytechnique Fédérale de Lausanne (EPFL), Institute of Neurosciences, Lausanne - Suisse

³Commissariat à l'Energie Atomique (CEA), Département de Recherche Médicale et Programme ImaGene, Orsay

Image

Une cellule neuronale exprimant la calcineurine (en vert) a moins de huntingtine phosphorylée (en rouge) qu'une cellule n'exprimant pas cette phosphatase. Les noyaux sont en bleu. En bloquant la calcineurine à l'aide de la molécule FK506, la huntingtine devient phosphorylée ce qui la rend moins toxique pour les neurones du striatum. © Raúl Pardo – Institut Curie



Contacts presse :

Institut Curie	Catherine Goupillon Céline Giustranti	Tél. 01 44 32 40 63 Tél. 01 44 32 40 64	service.presse@curie.fr
Inserm	Anne Mignot	Tél. 01 44 23 60 73	presse@tolbiac.inserm.fr
CNRS	Martine Hasler	Tél. 01 44 96 46 35	martine.hasler@cnrs-dir.fr