

10 avril 2006

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

Un traitement prometteur pour la maladie de Huntington bientôt testé dans un essai clinique

A l'Institut Curie, des chercheurs du CNRS et de l'Inserm viennent de montrer comment la cystéamine, une molécule déjà utilisée pour traiter une maladie rare, contrecarre la mort des neurones dans la maladie de Huntington. Cette maladie neurodégénérative, comme les maladies d'Alzheimer ou de Parkinson, se caractérise en effet par la mort anormale d'une partie des neurones.

La cystéamine agit en augmentant la quantité de la protéine BDNF dans les neurones, un facteur déficitaire dans la maladie de Huntington. Ils montrent en outre qu'en dosant ce facteur dans le sang, il est possible d'évaluer l'effet du traitement.

Si d'autres études confirment ces résultats, la cystéamine pourrait rapidement devenir un traitement dans la maladie de Huntington et le BDNF, un biomarqueur pour tester son efficacité.

Cette étude est publiée dans la revue *The Journal of Clinical Investigation* d'avril 2006.

La maladie 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. 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 susceptibles de se confondre facilement avec des troubles psychiques. Il doit être confirmé par un examen du cerveau (IRM) ou par un test génétique.

Une protéine mutante : la huntingtine

La chorée 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**, dont la fonction reste inconnue. A l'état normal, cette protéine contient des répétitions d'un acide aminé, la glutamine. Au-delà d'un certain seuil (35 à 40 glutamines), la huntingtine est considérée comme mutante et induit la maladie. Plus les répétitions sont nombreuses, plus les symptômes apparaissent tôt. Cette protéine à l'état mutant provoque alors la mort des neurones.

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, une région particulière du cerveau** impliquée dans le contrôle du mouvement, qui dégénèrent peu à peu.

Contrecarrer l'apoptose dans les neurones

A l'Institut Curie, Frédéric Saudou et Sandrine Humbert¹ avaient déjà montré que le facteur BDNF² présent en quantité suffisante dans les neurones du striatum, bloque l'effet de la huntingtine mutée³. A l'inverse, dès que sa quantité diminue, la maladie progresse.

Chez les patients atteints par la maladie de Huntington, la quantité de BDNF s'avère moindre dans les neurones du striatum par rapport à la normale. Maria Borell-Pagès sous la direction de Frédéric Saudou et Sandrine Humbert vient de montrer chez des souris modèles de la maladie de Huntington que la cystéamine augmente le taux du facteur BDNF dans les neurones du striatum. Cette drogue stimule la sécrétion de BDNF ce qui explique son effet neuroprotecteur dans différents modèles murins de la maladie.

¹ Frédéric Saudou est directeur de recherche Inserm et Sandrine Humbert est chargée de recherche Inserm dans l'UMR 146 CNRS/Institut Curie.

² BDNF (brain-derived neurotrophic factor) : facteur de croissance synthétisé dans le cortex, il favorise la survie de certaines classes de neurones.

³ "Huntingtin controls neurotrophic support and survival of neurons by enhancing BDNF vesicular transport along microtubules"

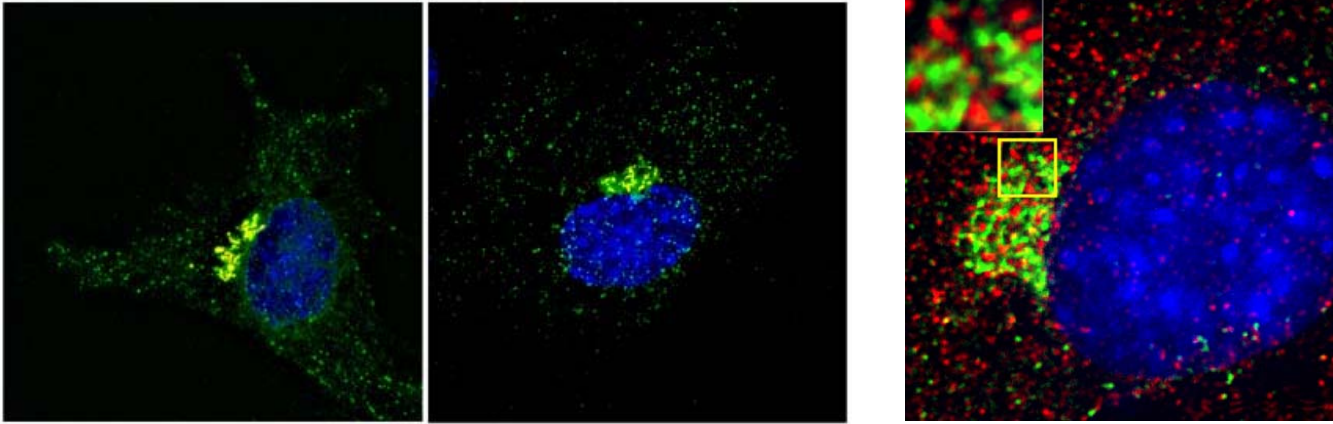
L. Gauthier et coll. *Cell*, vol. 118, pp. 127-138, 9 juillet 2004.

Or, la cystéamine est déjà utilisée en clinique pour le traitement de d'une maladie rare de l'enfant, la cystinose⁴. Cette étude démontre en outre que le facteur BDNF peut servir de **biomarqueur**. Grâce à une prise de sang, il est possible de doser sa quantité dans le sang. Cette quantité est diminuée dans des modèles animaux de la maladie et est augmentée par la cystéamine. Ainsi, le dosage sanguin du BDNF devrait permettre d'évaluer l'efficacité de la cystéamine chez les patients.

Un essai clinique, national et multicentrique, devrait débuter d'ici la fin de l'année 2006. Il permettra de tester sur une centaine de patients l'effet de la cystéamine et l'intérêt du BDNF en tant que biomarqueur.

Si ces conclusions se confirment sur l'homme, la cystéamine pourra être utilisée en routine dans le traitement pour la maladie de Huntington.

Une protéine qui « libère » le facteur BDNF



Ci-dessus deux cellules neuronales dont les noyaux apparaissent en bleu. Contrairement à celle de gauche, la cellule de droite a été traitée par la cystéamine. Par conséquent, le facteur neuroprotecteur, BDNF, quitte progressivement l'appareil de Golgi, qui correspond à la région jaune pour se répandre tout autour du noyau dans le cytoplasme. Cette réorganisation entraîne un meilleur relargage de cette substance protectrice pour les neurones.

Le BDNF (en vert) et un marqueur des vésicules de BDNF, la clathrine (en rouge), sont enrichis dans le Golgi d'une cellule neuronale.

© S. Humbert-F. Saudou/Institut Curie

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

Cette nouvelle publication complète les travaux très récents de l'équipe de Frédéric Saudou et Sandrine Humbert (*Journal of Neuroscience* du 1^{er} février 2006⁵), qui montraient que la molécule FK 506, déjà utilisée en clinique pour éviter le rejet des greffes, pourrait traiter la maladie de Huntington.

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 Provital. L'équipe fait partie du réseau Huntington de Langue Française coordonné par le Dr. A.C. Bachoud-Lévi. Les essais cliniques seront effectués dans le cadre de ce réseau.

Références

« Cystamine and cysteamine increase brain levels of BDNF in Huntington's disease through HSJ1b and transglutaminase »

Maria Borrell-Pagès¹, Josep M. Canals², Fabrice P. Cordelières¹, J. Alex Parker³, Jose R. Pineda², Ghislaine Grange¹, Elzbieta A. Bryson¹, Martine Guillemier⁴, Etienne Hirsch⁵, Philippe Hantraye⁴, Michael E. Cheetham⁶, Christian Néri³, Jordi Alberch², Emmanuel Brouillet⁴, Frédéric Saudou¹, Sandrine Humbert¹.

The Journal of clinical investigation, avril 2006

¹Inst. Curie, CNRS UMR 146, Orsay ²Departament de Biologia Cel·lular i Anatomia Patològica, Facultat de Medicina, IDIBAPS, Universitat de Barcelona, Barcelona – Spain ³INSERM, Avenir Group, Laboratory of Genomic Biology, Centre Paul Broca, Paris ⁴URA CEA/CNRS 2210, Service Hospitalier Frédéric Joliot and ImaGene program, Département de Recherches Médicales, Direction des Sciences du Vivant, CEA, Orsay ⁵INSERM U679, Neurologie et Thérapeutique Expérimentale, Hôpital de la Salpêtrière, Paris ⁶Division of Molecular and Cellular Neuroscience, Institute of Ophthalmology, University College London, London

Contacts presse :

Institut Curie	Catherine Goupillon/Céline Giustranti	Tél. 01 44 32 40 63/64	service.presse@curie.fr
Inserm	Séverine Ciancia	Tél. 01 44 23 60 86	presse@tolbiac.inserm.fr
CNRS	Martine Hasler	Tél. 01 44 96 46 35	martine.hasler@cnrs-dir.fr

⁴. La cystinose est une maladie métabolique caractérisée par l'accumulation anormale d'un acide aminée, la cystine, dans plusieurs organes tels que les reins, les yeux, les muscles, le pancréas et le cerveau. Les différents organes sont atteints à des âges différents.

⁵ "Inhibition of calcineurin by FK506 protects against polyglutamine-huntingtin toxicity through an increase of huntingtin phosphorylation at S421." R. Pardo et col. *J Neurosci*. 1^{er} février 2006, vol. 26, p. 1635-1645.