

COMMUNIQUÉ DE PRESSE

Rendre le cerveau résilient aux maladies neurodégénératives : une nouvelle piste identifiée dans la maladie de Huntington

Paris, le 10 novembre 2020

L'équipe de recherche (Sorbonne Université / Inserm / CNRS / AP-HP) dirigée par Christian Néri, directeur de recherche Inserm à l'Institut de biologie Paris-Seine¹ en collaboration avec le Buck Institute for Research on Aging (USA), vient de mettre en évidence que les neurones du cerveau peuvent devenir sénescents très tôt dans la maladie de Huntington et que l'inhibition des gènes pro-sénescence possède des effets neuro-protecteurs. Publiés dans *Aging Cell* le 6 novembre 2020 et basés sur l'utilisation de cellules souches pluripotentes induites humaines, ces travaux suggèrent que les neurones sont victimes d'un vieillissement cellulaire accéléré dans la maladie de Huntington et fournissent de nouvelles pistes thérapeutiques pour une intervention précoce contre cette maladie.

Protéger les neurones du cerveau contre les maladies neurodégénératives comme la maladie de Huntington demeure un objectif difficile à atteindre.

Les chercheurs savaient déjà que face à ces maladies, le cerveau mobilise des mécanismes de défense qui permettent aux neurones et aux autres cellules du cerveau de compenser les dommages cellulaires qu'elles provoquent. Ils savaient également que l'efficacité de ces mécanismes dits de « compensation cellulaire » finit par s'épuiser. Ils peuvent en outre s'accompagner d'un effet délétère majeur : la sénescence cellulaire chronique, une forme de vieillissement accéléré des cellules qui favorise leur dysfonctionnement et peut conduire à leur dégénérescence.

En revanche, deux questions restaient en suspens : quels sont les mécanismes susceptibles de s'opposer à la sénescence cellulaire chronique dans les maladies neurodégénératives et à quel moment cette sénescence cellulaire peut-elle se mettre en place au cours de la vie des neurones ?

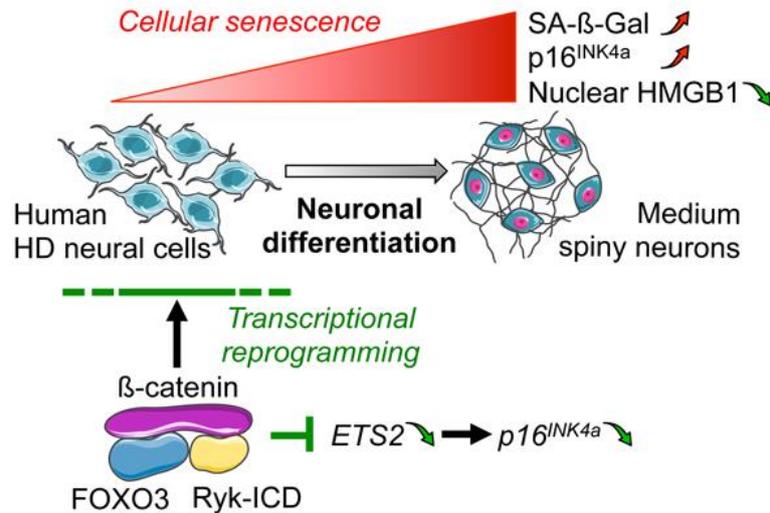
Cette nouvelle étude² parue dans *Aging Cell* montre que la sénescence cellulaire peut s'installer dès les phases de différenciation neuronale pour s'aggraver ensuite dans les neurones matures. Les chercheurs ont aussi démontré que l'inhibition de gènes notoirement connus pour favoriser la sénescence cellulaire au cours du vieillissement possède des effets protecteurs, comme l'inhibition du gène p16INK4a, par exemple. Naturellement déclenchée par la cellule, elle reste cependant insuffisante pour empêcher la sénescence neuronale face à l'importance du stress cellulaire induit par la maladie de Huntington, d'où le besoin de développer des thérapies qui inhibent les gènes inducteurs de la sénescence cellulaire chronique.

Pour parvenir à ces résultats, l'équipe de recherche a utilisé des techniques de génomique permettant d'étudier la reprogrammation des mécanismes de réponse au stress cellulaire. Ils

¹ Sorbonne Université, CNRS.

² Ces travaux de recherche ont mobilisé d'importants moyens de subventions en provenance de l'ANR, du NIH, de fondations, et d'associations de patients comme l'association Huntington France.

ont ainsi pu l'observer dans un modèle cellulaire du noyau caudé - une structure cérébrale fortement affectée par la maladie de Huntington - pendant la différenciation de cellules souches pluripotentes induites humaines en cellules neurales et en neurones. Cette approche leur a permis de détecter que les principaux facteurs de défense et de réparation cellulaire, comme les protéines FOXO³ et les gènes qu'elles régulent, peuvent s'opposer au risque précoce de sénescence neuronale dans la maladie de Huntington en réduisant les niveaux d'expression des inducteurs de sénescence cellulaire.



Modèle de développement précoce de la sénescence neuronale (en haut et en rouge) et des réponses de compensation anti-sénescence (en bas et en vert) dans la maladie de Huntington. © Christian Néri, Institut de Biologie Paris-Seine, Paris, France

En révélant la dynamique des effets de sénescence neuronale au cours du temps dans les neurones qui composent le noyau caudé, et en identifiant un nouveau mécanisme de régulation de ces effets, les chercheurs ouvrent une nouvelle piste thérapeutique pour rendre le cerveau biologiquement résilient aux effets précoces de la maladie de Huntington.

Référence:

FOXO3 targets are reprogrammed as Huntington's disease neural cells and striatal neurons face senescence with p16^{INK4a} increase. Jessica Voisin, Francesca Farina, Swati Naphade, Morgane Fontaine, Kizito-Tshitoko Tshilenge, Carlos Galicia Aguirre, Alejandro Lopez-Ramirez, Julia Dancourt, Aurélie Ginisty, Satish Sasidharan Nair, Kuruwitage Lakshika Madushani, Ningzhe Zhang, François-Xavier Lejeune, Marc Verny, Judith Campisi, Lisa M. Ellerby, Christian Neri. *Aging Cell* first published November 6th, 2020.

DOI: 10.1111/ACEL.13226

³ Facteurs de contrôle de l'expression des gènes qui au travers de leurs gènes cibles, régulent plusieurs mécanismes d'homéostasie cellulaire.

À propos de Sorbonne Université:

Sorbonne Université, née de la fusion des universités Paris-Sorbonne et Pierre et Marie Curie, est une université pluridisciplinaire de recherche intensive de rang mondial. Sorbonne Université couvre tout l'éventail disciplinaire des lettres, de la médecine et des sciences. Ancrée au cœur de Paris, présente en région, elle est engagée pour la réussite de ses étudiants et s'attache à répondre aux enjeux scientifiques du 21^e siècle et à transmettre les connaissances issues de ses laboratoires et de ses équipes de recherche à la société toute entière. Grâce à ses près de 55 000 étudiants, 6 700 enseignants-chercheurs et chercheurs et 4 900 personnels administratifs et techniques qui la font vivre au quotidien, Sorbonne Université se veut diverse, créatrice, innovante et ouverte sur le monde. Avec le Museum National d'Histoire Naturelle, l'Université de Technologie de Compiègne, l'INSEAD, le Pôle Supérieur Paris Boulogne Billancourt et France Education International, elle forme l'Alliance Sorbonne Université. La diversité des membres de l'Alliance Sorbonne Université favorise une approche globale de l'enseignement et de la recherche. Elle promeut l'accès de tous au savoir et développe de nombreux programmes et projets communs en formation initiale, continue et tout au long de la vie dans toutes les disciplines. Sorbonne Université est membre de l'Alliance 4EU+, un nouveau modèle d'université européenne, avec les universités Charles de Prague (République Tchèque), de Heidelberg (Allemagne), de Varsovie (Pologne), de Milan (Italie) et de Copenhague (Danemark).

www.sorbonne-universite.fr @ServicePresseSU

Contacts chercheurs

Christian Néri – IBPS (Sorbonne Université / CNRS)

christian.neri@inserm.fr

Contacts presse

Claire de Thoisy-Méchin 01 44 27 23 34 – 06 74 03 40 19

claire.de_thoisy-mechin@sorbonne-universite.fr

Marion Valzy

01 44 27 37 12

marion.valzy@sorbonne-universite.fr