

## MALADIE DE HUNTINGTON

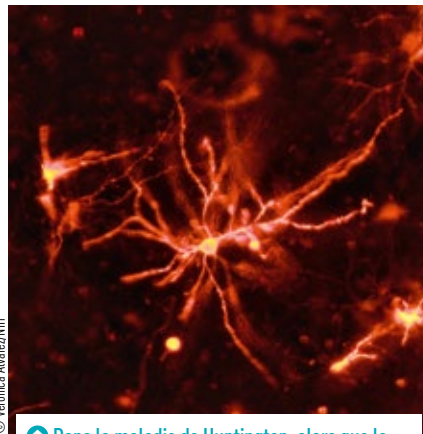
## Quand la résilience neuronale s'effondre

**En associant intelligence artificielle et génomique, des chercheurs ont découvert les lois qui gouvernent l'évolution de la maladie de Huntington aux niveaux moléculaire et cellulaire. Cette approche inédite et cette découverte ouvrent la voie à une meilleure compréhension de la maladie et à de nouvelles pistes thérapeutiques.**

**Héréditaire, rare et à ce jour incurable, la maladie de Huntington est due à une mutation du gène codant pour la huntingtine, une protéine essentielle au fonctionnement normal du corps humain.** C'est une maladie évolutive qui se caractérise par des troubles moteurs, cognitifs et psychiatriques qui s'aggravent avec le temps. Comme dans la plupart des maladies neurodégénératives, cette aggravation est sous double régulation : la réponse pathogénique, qui tend à causer la maladie, et la réponse dite de « compensation », qui regroupe l'ensemble des mécanismes qui tentent de réparer et de faire survivre les cellules atteintes. Cette capacité des neurones à s'adapter au stress cellulaire causé par la maladie s'appelle la résilience neuronale et s'intègre dans le processus d'homéostasie cellulaire qui permet de maintenir l'équilibre nécessaire à un fonctionnement normal de nos cellules. L'équipe de **Christian Néri** à Paris, spécialisée dans les mécanismes de compensation dans les maladies neurodégénératives et le vieillissement, a souhaité mesurer la part respective de ces réponses antagonistes, pathogénique et de compensation, dans le développement de la maladie de Huntington.

Pour comprendre comment la maladie évolue aux niveaux moléculaire et cellulaire, les chercheurs ont adopté des méthodes mathématiques d'analyse de formes, usuel-

lement utilisée pour faire du *morphing*, en les appliquant pour la première fois à l'analyse de données génomiques. Grâce au logiciel, baptisé Geomic, qu'ils ont développé, ils ont comparé le comportement des courbes et de leurs surfaces défini par les profils d'expression des gènes. Ils ont ensuite calculé le coût mathématique de cette déformation qui permet de passer d'une forme de courbe à une autre, et ont mis ces informations en rapport avec l'effet de ces gènes sur la survie neuronale. Ils ont ainsi pu identifier et classer les gènes utilisés, au fil du temps et dans plusieurs types de neurones, notamment striataux<sup>❧</sup>, pour contrer les effets de la huntingtine mutante sur la survie neuronale. Pour mettre en œuvre ses travaux fondés sur l'intelli-



© Veronica Alvarez/NIH

❧ **Dans la maladie de Huntington, alors que la mutation du gène de la huntingtine est exprimée par toutes les cellules du cerveau, elle est spécifiquement toxique pour les cellules du striatum (ici, de souris).**



❧ Striatum de souris

© Inserm/Marion Tige

gence artificielle, l'équipe de Christian Néri s'est en outre appuyée sur un très important échantillon de données collectées dans un modèle murin de la maladie de Huntington par l'équipe de Myriam Heiman du Massachusetts Institute of Technology (MIT), partenaire de l'étude. Inédite et novatrice, cette approche a permis de révéler les lois qui gouvernent l'évolution de la maladie : la conclusion de l'étude est que le mécanisme central n'est pas l'accentuation des réponses pathogéniques, qui tendent d'ailleurs à s'amenuiser dans le temps, mais bien l'effondrement des réponses de compensation.

Cette découverte majeure ouvre des perspectives pour mieux comprendre la maladie mais surtout pour prioriser de nouvelles cibles thérapeutiques et définir des biomarqueurs de compensation cellulaire. On pourrait ainsi imaginer des traitements qui permettent de restaurer ou de stimuler les mécanismes de compensation, dans la maladie de Huntington mais aussi dans d'autres maladies neurodégénératives. Cette approche met en exergue, en complément de la notion de facteur de risque pour une pathologie, celle de facteur de résistance, et s'inscrit dans une démarche de médecine personnalisée et de précision, la capacité de résilience à une maladie étant propre à chaque individu.

**Alexandra Foissac**

❧ **Neurones striataux.** Zone cérébrale impliquée dans la mobilité volontaire et dont les lésions jouent un rôle dans la maladie de Huntington

**Christian Néri** : unité 1164 Inserm/CNRS/Sorbonne Université, Adaptation biologique et vieillissement

📄 L. Megret et al. *eLife*, 22 février 2021 ; doi : 10.7554/eLife.64984