

## **Recherches fondamentales sur la maladie de Huntington : où en sommes nous ?**

**Christian Néri**

INSERM, Centre Paul Broca, Paris

Quels sont les progrès récemment accomplis par la recherche fondamentale vers la mise au point de nouveaux traitements ? Ils sont multiples, importants, précis, et couvrent plusieurs domaines allant de la recherche fondamentale dans les modèles à la recherche clinique chez l'individu asymptomatique, comprenant plusieurs tentatives de transposition des applications biomédicales. Un véritable bond a été accompli depuis 5 ans sur la compréhension des mécanismes physiopathologiques de la maladie, suggérant plusieurs pistes susceptibles de permettre une amélioration de la maladie, à tel point que la maladie de Huntington est considérée comme un « modèle » pour l'étude des maladies neurodégénératives en général.

Il est impossible de citer tous les travaux récents. Retenons que ces recherches reposent de plus en plus sur la réponse adaptative, à savoir la capacité de la cellule neuronale à se défendre contre les effets de la huntingtine mutée, l'idée étant que la stimulation de ces défenses qui sont probablement réparties de façon inégale au travers des cellules et des individus pourrait être bénéfique pour les patients. Parmi les faits marquants très récents, citons les travaux du groupe de Steve Finkbeiner aux USA sur une visualisation du rôle neuroprotecteur des agrégats qui corrobore plusieurs observations majeures faites en ce sens comme du groupe de Frédéric Saudou à Orsay, cette équipe ayant rapportée plus récemment des anomalies du transport des protéines dans la cellule, et ceux de David Rubinsztein au Royaume-Uni sur la stimulation de l'autophagie, un mécanisme d'élimination des protéines toxiques pour la cellule. Pour sa part, notre groupe a mis en évidence l'intérêt de la stimulation des enzymes de type 'sirtuine' et des facteurs de transcription Forkhead, un mécanisme majeur de résistance au stress de la cellule qui agirait sur la longévité mais aussi sur l'activité neuronale. L'ensemble de ces travaux accomplis à l'aide de modèles physiopathologiques ne reflétant pas forcément l'ensemble du tableau clinique de la maladie, donnent matière à des études plus poussées à visée thérapeutique, l'espoir étant de déboucher sur des molécules prometteuses dans quelques années. Par ailleurs, plusieurs travaux dont ceux du groupe de Eldon Braun aux USA continuent de suggérer un dysfonctionnement de la jonction synaptique, ce qui avec la somme des travaux sur les changements de l'expression des gènes, posent la question importante des relations entre l'expression des gènes et la neurotransmission, et comment intervenir utilement à ce niveau. D'autres travaux illustrent le potentiel de la thérapie génique au sens large, avec notamment les études en phase clinique I du groupe de Marc Peschanski en France sur l'utilisation d'une neurotrophine, le CNTF, et ceux, fondamentaux et très préliminaires, du groupe de Beverly Davidson aux USA sur l'utilisation de l'interférence ARN. Plus appliqué, et plus proche d'un mode de fonctionnement de type industriel, les travaux coordonnés par le consortium académique 'Cure HD Initiative' aux USA continuent de faire référence sur la recherche systématique de molécules actives et constituent probablement l'effort le plus conséquent dans le domaine de la découverte et du développement de nouvelles molécules actives.

Au delà des progrès sur les connaissances, plusieurs progrès importants ont été accomplis avec la mise en place d'actions structurantes visant à regrouper et à coordonner les recherches de plusieurs laboratoires au plan national, avec les réseaux emmenés par Anne-Catherine Bachoud-Levy, et européen, avec le réseau EuroHD en cours de constitution sous l'égide de la fondation High Q aux USA. Ces réseaux s'attachent principalement à la

recherche de marqueurs qui permettraient d'affiner le diagnostic de la maladie, éventuellement de suivre la réponse aux médicaments. Ils rassemblent cliniciens et biologistes, les grands centres de consultation comme ceux des hopitaux Pitié-Salpêtrière ou de Créteil ayant un rôle déterminant, et fournissent un instrument de renforcement de la synergie entre les laboratoires de recherche fondamentale pour la validation des résultats dans plusieurs modèles de la maladie, un aspect qui demande à être amélioré en permanence. Les associations comme l'AHF ou les réseaux comme le RHLF peuvent jouer un rôle déterminant à ce niveau au travers d'actions rapides et ciblées qui sont complémentaires des plans de soutien à la recherche pilotés par les grands organismes de recherche.