

## **Stress neuronal dans la maladie de Huntington**

**Myriam Ravache du laboratoire Trottier à Strasbourg**

La maladie de huntington (MH) appartient à un groupe de neuf maladies génétiques neurodégénératives causées par le même type de mutation touchant des gènes différents (une expansion de triplet CAG). Cette mutation conduit à l'allongement d'une séquence polyglutamine dans les protéines correspondantes. Dans ces « maladies à polyglutamines », les défauts moléculaires et cellulaires menant à la dysfonction puis à la mort de certains neurones du cerveau sont encore peu connus. Nous savons que les protéines portant une expansion de polyglutamines s'accumulent anormalement dans les neurones, ce qui conduit à terme à la formation d'agrégats de protéines mutées. Notre équipe a montré, il y a quelques années, que cette accumulation de protéines mutées provoque un stress dans les neurones conduisant à l'activation de protéines de stress appelées AP-1 (Activator Protein-1). Ces protéines AP-1 sont impliquées dans la régulation de nombreux gènes dont certains peuvent conduire à la mort cellulaire.

Quelques études déjà publiées ainsi que des données récentes obtenues dans notre laboratoire indiquent que l'expression de protéines nécessaires au bon fonctionnement des neurones est réprimée. Ces altérations semblent conduire à une perte d'identité du neurone et à sa mort. Dans le but de trouver de nouvelles cibles thérapeutiques pour la MH, nous allons étudier dans quelle mesure l'activation des protéines de stress AP-1 participe à ce dysfonctionnement de la cellule nerveuse. Plus précisément nous vérifierons si l'activation anormale de ces protéines mène en conséquence à l'activation de certaines protéines capables de provoquer une perte d'identité du neurone. Par exemple, la protéine NRSF qui a la capacité de réprimer l'expression de protéines neuronales, est réactivée de façon aberrante dans les neurones. Nous étudierons donc si la réexpression de cette protéine, dans nos modèles souris et cellulaires, est due à l'activation des protéines AP-1 et si cette réexpression est responsable des altérations fonctionnelles des neurones.

*Un grand merci à l'Association Huntington France qui permet le financement de ce projet.*