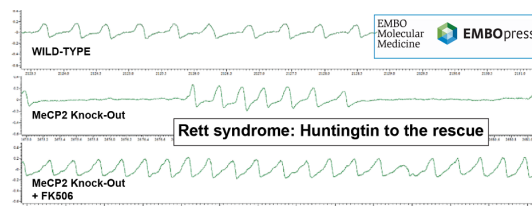


[Accueil](#) > [L'Institut](#) > [A la une](#)

Syndrome de Rett : Lorsque la huntingtine sauve les neurones d'efficients

le 13 janvier 2020

Une étude récente menée en collaboration entre l'[équipe de Frédéric Saudou](#) du Grenoble Institut Neurosciences, Université Grenoble Alpes et Inserm U1216 CHU Grenoble Alpes et l'équipe de Jean-Christophe Roux (équipe de Neurogénétique Humaine) du Centre de Génétique Médicale de Marseille Aix-Marseille Université et l'Inserm laisse entrevoir un espoir thérapeutique dans le syndrome de Rett! En effet, les chercheurs ont élaboré une stratégie originale en axant leurs travaux sur la huntingtine, protéine impliquée dans la maladie de Huntington.



Le syndrome de Rett est un trouble neurologique grave qui affecte uniquement des filles avec une incidence de 1 sur 15 000 naissances. Ce n'est qu'entre 6 à 18 mois que les premiers signes apparaissent. Pour l'instant, il n'existe aucun traitement pour cette pathologie qui conduit à un polyhandicap sévère se traduisant par des troubles cognitifs, moteurs et autonomes.

L'activation de la protéine Huntingtine, qui lorsque mutée est responsable de la maladie de Huntington (MH), améliore la physiopathologie et les symptômes dans des souris modèles du syndrome de Rett.

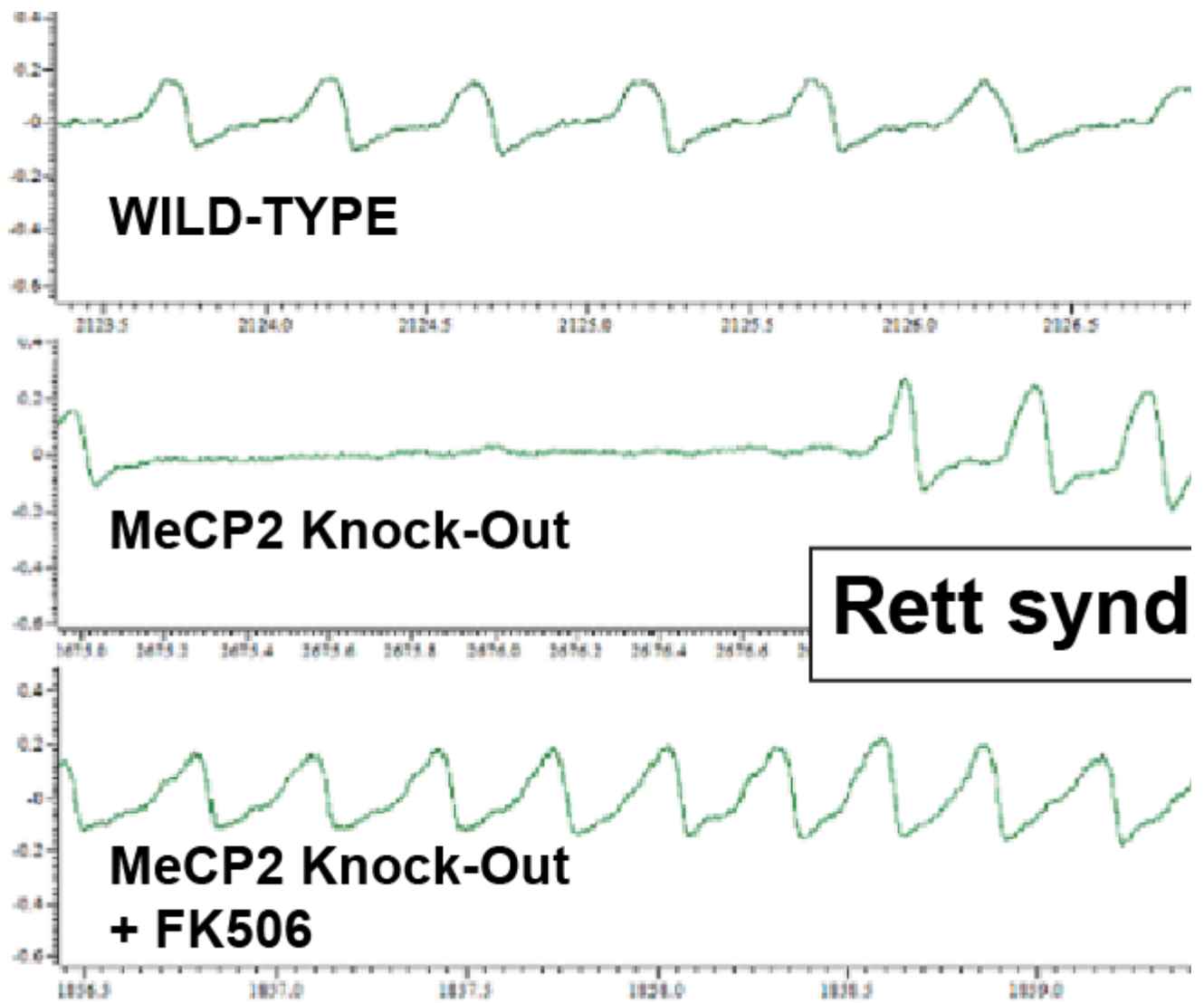
En effet, l'élévation de son taux de phosphorylation permet de restaurer le transport endogène de BDNF - facteur neurotrophique dérivé du cerveau - essentiel au développement et au bon fonctionnement des neurones. De nombreuses études ont ainsi établi un lien direct entre la réduction des connexions neuronales et l'altération du taux de sécrétion du BDNF.

Chez les malades atteints du syndrome de Rett, le gène responsable a été identifié en 1999. Il s'agit de MECP2 qui régule l'expression de milliers de gènes neuronaux dont celle du BDNF. Lorsque MCP2 est muté, l'expression du BDNF est diminuée de moitié, provoquant de nombreux problèmes de connectivité neuronale.

En utilisant des approches génétiques et pharmacologiques, Jean-Christophe Roux et Frédéric Saudou ont montré que la phosphorylation de la huntingtine permet de pallier ce problème en augmentant le transport de BDNF dans des neurones modèles de Rett et améliore ainsi le fonctionnement des synapses.

Des travaux antérieurs avaient identifié la molécule FK506, déjà utilisée en clinique pour éviter le rejet de greffe, comme augmentant la phosphorylation de la huntingtine. Les chercheurs ont alors montré que cette molécule était capable de rétablir le transport de BDNF dans les puces microfluidiques reproduisant les connexions dans les cerveaux Rett et améliorerait la physiopathologie et les symptômes chez les souris modèle du syndrome de Rett.

Ces travaux, publiés dans le journal [Embo Molecular Medicine](#) le 08/01/2020, pourraient constituer une approche prometteuse pour le traitement des patientes atteintes du syndrome de Rett.



Tracés respiratoires (pléthysmographie) de souris normales (WILD-TYPE), modèles du syndrome de Rett (MeCP2 Knock-Out) ou des souris modèles de Rett traitées avec la molécule FK506 qui induit l'activation de la protéine Huntingtine par un mécanisme appelé phosphorylation et conduit au rétablissement du transport de BDNF dans le cerveau des souris Rett. En particulier, le traitement des souris Rett par la molécule FK506 rétablit leur défauts respiratoires et augmente leur survie.

R é f é r e n c e

[Huntingtin phosphorylation governs BDNF homeostasis and improves the phenotype of Mecp2 knockout mice](#). Ehinger Y, Bruyère J, Panayotis N, Abada YS, Borloz E, Matagne V, Scaramuzzino C, Vitet H, Delatour B, Saidi L, Villard L, **Saudou F**, Roux JC. **EMBO Mol Med**. 2020 Jan 8:e10889. doi: 10.15252/emmm.201910889. *co-corresponding authors.

Mise à jour le 14 janvier 2020