



Inserm

La science pour la santé
From science to health



SORBONNE UNIVERSITÉ

CRÉATEURS DE FUTURS
DEPUIS 1257

Paris, le 25 juin 2019

Information presse

Une nouvelle cible thérapeutique pour traiter les ataxies spinocérébelleuses ?

Les ataxies spinocérébelleuses font partie des maladies génétiques neurodégénératives du cervelet et du tronc cérébral qui entraînent de nombreux troubles moteurs, et dont la forme la plus connue est la SCA3 aussi appelée maladie de Machado-Joseph. Dans ses travaux parus le 14 juin dans *Acta Neuropathologica*, Nathalie Cartier-Lacave, chercheuse Inserm au sein de l'Institut du cerveau et de la moelle épinière, a découvert avec son équipe le rôle crucial d'une enzyme qui permet d'améliorer les symptômes de la maladie chez la souris.

Certaines maladies neurodégénératives sont dues à une mutation qui entraîne la production de protéines malformées et possédant des acides aminés en excès (expansion de polyglutamines). C'est le cas de la maladie de Huntington et de certaines formes d'ataxies spinocérébelleuses.

Dans cette étude, une équipe de l'Institut du cerveau et de la moelle épinière (Inserm/Sorbonne Université/APHP) dirigée par Nathalie Cartier-Lacave s'est intéressée à un autre groupe de maladies présentant cette production de protéines à expansion de polyglutamines, les ataxies spinocérébelleuses, et plus spécifiquement la SCA3. Dans cette maladie qui touche 1 à 2 personnes sur 100 000, c'est la protéine ataxine 3 qui est mutée et qui s'agrège dans les neurones provoquant leur mort et entraînant ainsi des troubles moteurs. Les chercheurs ont pu montrer qu'apporter une enzyme clé du métabolisme cérébral du cholestérol, CYP46A1, dans les zones atteintes par la maladie, améliorait les symptômes. Cette stratégie pourrait également être efficace dans les autres ataxies liées à des expansions de polyglutamines.

Pour commencer, les chercheurs ont étudié le métabolisme du cholestérol chez des souris atteintes de SCA3 et mis en évidence un déséquilibre du métabolisme du cholestérol et une diminution de l'enzyme CYP46A1.

Ces premiers résultats ont conduit les chercheurs à tester si restaurer l'expression de cette enzyme chez des souris atteintes de SCA3 pouvait être bénéfique. Ils ont réalisé une injection unique d'un vecteur de thérapie génique portant le gène *CYP46A1* dans le cervelet de souris SCA3 et ont mis en évidence une diminution de la dégénérescence des neurones de Purkinje du cervelet, une amélioration des troubles moteurs, et la diminution des agrégats d'ataxine 3 par rapport aux souris malades non traitées. « Ces résultats montrent que *CYP46A1* est une cible thérapeutique importante pour restaurer ce métabolisme, diminuer

les agrégats de protéines mutées toxiques et ainsi améliorer les symptômes de la maladie », explique Nathalie Cartier-Lacave, directrice de recherche Inserm.

Pour aller plus loin dans la compréhension du phénomène, ils ont mis en évidence que la voie qui permet d'évacuer les protéines malformées ou mutées, la voie de l'autophagie, est perturbée chez des souris SCA3. Cela leur a permis de conclure que les ataxines 3 s'agrègent à cause du dysfonctionnement de cette voie. En revanche, si on arrive à réinstaurer un niveau normal de CYP46A1, l'autophagie est restaurée, atténuant ainsi les symptômes de la maladie.

De façon intéressante, les chercheurs ont observé que les agrégats d'ataxine 2 sont également mieux évacués lors de la surexpression de l'enzyme, ouvrant des espoirs thérapeutiques, un seul produit pouvant potentiellement être efficace pour plusieurs pathologies rares sévères.

Un programme européen (Erare) est actuellement en cours coordonné par l'Inserm à l'Institut du cerveau et de la moelle épinière (N. Cartier, A. Durr) pour confirmer ces résultats sur d'autres modèles d'ataxies et évaluer la faisabilité et la tolérance d'une application thérapeutique potentielle chez des patients atteints de ces pathologies génétiques sévères.

Sources

Restoring brain cholesterol turnover improves autophagy and has therapeutic potential in mouse models of spinocerebellar ataxias

Clévio Nóbrega^{1,2,3,4}, Liliana Mendonça⁴, Adriana Marcelo^{1,2}, Antonin Lamazière⁵, Sandra Tomé⁴, Gaetan Despres⁵, Carlos A. Matos^{1,2,4}, Fatich Mechmet^{1,2}, Dominique Langui⁶, Wilfred den Dunnen⁷, Luis Pereira de Almeida^{4,10}, Nathalie Cartier^{8,9}, Sandro Alves¹¹

1 Department of Biomedical Sciences and Medicine, University of Algarve, Faro, Portugal

2 Centre for Biomedical Research, University of Algarve, Faro, Portugal

3 Algarve Biomedical Center, University of Algarve, Faro, Portugal

4 Center for Neuroscience and Cell Biology, University of Coimbra, Coimbra, Portugal

5 INSERM, Saint-Antoine Research Center, Sorbonne Université, Faculté de Médecine, AP-HP, Hôpital Saint Antoine, Département PM2, Paris, France

6 Institut du Cerveau et de la Moelle épinière, ICM, INSERM U1127, CNRS UMR7225, Sorbonne Université, Hôpital Pitié-Salpêtrière, 47 bd de l'Hôpital, 75013 Paris, France

7 Department of Pathology and Medical Biology, University Medical Center Groningen, University of Groningen, PO Box 30.001, 9700 RB Groningen, The Netherlands

8 INSERM U1169 92265 Fontenay aux Roses and Université Paris-Sud, Université Paris Saclay, 91400 Orsay, France

9 Present Address: INSERM U1127, Institut du Cerveau et de la Moelle épinière (ICM), Hôpital Pitié-Salpêtrière, 47 bd de l'hôpital, 75013 Paris, France

10 Faculty of Pharmacy, University of Coimbra, 3000-548 Coimbra, Portugal

11 Brainvectis, Institut du Cerveau et de la Moelle épinière (ICM), Hôpital Pitié-Salpêtrière, 47 boulevard de l'Hôpital Paris, 75646 Paris, CEDEX 13, France

Contact chercheur

Nathalie Cartier,

Directrice de recherche Inserm

Unité 1127 – Institut du cerveau et de la moelle épinière (ICM)

+33 (0)1 46 54 93 91

Adresse électronique : nathalie.cartier@inserm.fr

Contact presse

presse@inserm.fr



Accéder à la [salle de presse de l'Inserm](#)