

3. Bavamian S, Klee P, Britan A, et al. Islet-cell-to-cell communication as basis for normal insulin secretion. *Diabetes Obes Metab* 2007 ; 9 (suppl 2) :118-32.
4. Bosco D, Haefliger JA, Meda P. Connexins: key mediators of endocrine function. *Physiol Rev* 2011 ; 91 : 1393-45.
5. Potalicchio I, Cigliola V, Velazquez-Garcia S, et al. P. Connexin-dependent signaling in neuro-hormonal systems. *Biochim Biophys Acta* 2012 (sous presse).
6. Calabrese A, Zhang M, Serre-Beinier V, et al. Connexin 36 controls synchronization of Ca<sup>2+</sup> oscillations and insulin secretion in MIN6 cells. *Diabetes* 2003 ; 52 : 417-24.
7. Speier S, Gjinovci A, Charollais A, et al. Cx36-mediated coupling reduces beta-cell heterogeneity, confines the stimulating glucose concentration range, and affects insulin release kinetics. *Diabetes* 2007 ; 56 : 1078-86.
8. Ravier MA, Guldenagel M, Charollais A, et al. Loss of connexin36 channels alters beta-cell coupling, islet synchronization of glucose-induced Ca<sup>2+</sup> and insulin oscillations, and basal insulin release. *Diabetes* 2005 ; 54 : 1798-807.
9. Klee P, Lamprinou S, Charollais A, et al. Connexin implication in the control of the murine beta-cell mass. *Pediatr Res* 2011 ; 70 : 142-7.
10. Klee P, Allagnat F, Pontes H, et al. Connexins protect mouse pancreatic  $\beta$  cells against apoptosis. *J Clin Invest* 2011 ; 121 : 4870-9.

## NOUVELLE

### Un lien inattendu entre maladie de Huntington et syndrome de Rett

Jean-Christophe Roux<sup>1,2</sup>, Diana Zala<sup>3,4,5</sup>, Nicolas Panayotis<sup>1,2</sup>, Ana Borges-Correia<sup>1,2</sup>, Frédéric Saudou<sup>3,4,5</sup>, Laurent Villard<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Inserm, UMR-S 910, faculté de médecine de la Timone, Marseille, F-13385, France ;

<sup>2</sup> Aix-Marseille université, faculté de médecine, Marseille, F-13000, France ;

<sup>3</sup> Institut Curie, Orsay, F-91405, France ;

<sup>4</sup> CNRS UMR3306, Orsay, F-91405, France ;

<sup>5</sup> Inserm U1005, Orsay, F-91405, France.

[jean-christophe.roux@univmed.fr](mailto:jean-christophe.roux@univmed.fr)

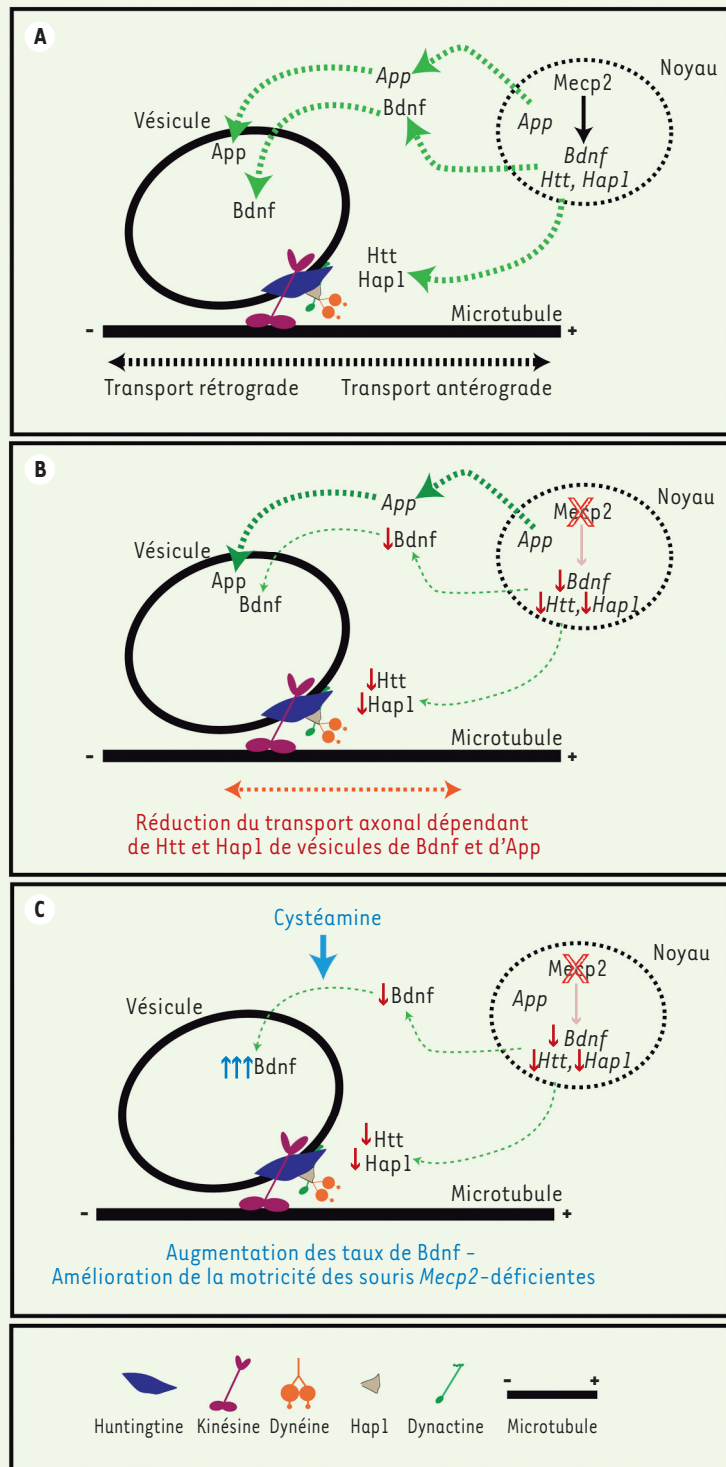
> Le syndrome de Rett est un grave désordre neurologique d'origine génétique. Il affecte le fonctionnement du système nerveux central [1]. Cette maladie neurologique, dont l'incidence est d'environ 1/15 000 naissances de filles (400 nouveaux cas par an en Europe), est la deuxième cause de déficience intellectuelle sévère d'origine génétique chez la femme [2]. Le développement est normal durant la période périnatale jusqu'à 6 à 18 mois, puis s'installent un ralentissement du développement et une régression rapide des capacités intellectuelles et de la communication associés à une microcéphalie, des stéréotypies manuelles, des troubles de motricité et des fonctions autonomes [1]. Le gène responsable est *MECP2*, localisé sur le chromosome X ; il code pour un régulateur transcriptionnel [3].

#### Altération du transport axonal du BDNF

Nos travaux antérieurs ont montré que des altérations du tronc cérébral conduisent à des déficits des fonctions autonomes chez les souris modèles déficientes en *Mecp2*, tout comme chez les filles atteintes du syndrome de Rett [4]. L'analyse du transcriptome du tronc cérébral chez des souris déficientes en

*Mecp2* a révélé des atteintes sévères de la transcription de gènes impliqués dans le transport axonal. Parmi les gènes fortement sous-exprimés, nous avons identifié *Htt* et *Hap1*, codant respectivement pour les protéines Huntingtine et *huntingtin-associated protein 1*. La *Htt* contient une répétition de l'acide aminé glutamine dans sa séquence aminoterminal. Cette répétition est anormalement longue chez les patients atteints de maladie de Huntington ce qui induit le développement d'une maladie neurodégénérative pour laquelle il n'existe pas de traitement curatif [5]. Ces deux protéines Huntingtine et *huntingtin-associated protein 1* jouent un rôle important dans la maladie de Huntington en régulant les complexes dynéine et kinésine-1 qui sont les moteurs moléculaires responsables du transport le long des microtubules de cargos et vésicules à l'intérieur des neurones [6, 7]. Ainsi, *Htt* et *HAP1* agissent comme des facteurs favorisant le transport axonal des vésicules contenant, notamment, le BDNF (*brain derived neurotrophic factor*), facteur essentiel à la survie et au bon fonctionnement des neurones [8]. De manière intéressante, les patients atteints de maladie de Huntington et de

syndrome de Rett présentent des déficits moteurs importants qui seraient dus, en partie, à des atteintes du métabolisme du BDNF [9]. Il faut souligner qu'il existe une grande différence entre ces deux pathologies car la maladie de Huntington est une maladie neurodégénérative conduisant à une perte neuronale, alors que le syndrome de Rett est associé à un dysfonctionnement des neurones sans mort cellulaire. Malgré tout, nos résultats montrent que la machinerie permettant le transport vésiculaire du BDNF est sévèrement affectée dans les deux cas [8, 10]. Par ailleurs, les atteintes transcriptionnelles ne se limitent pas aux gènes *Htt* et *Hap1* puisque nous avons mis en évidence une atteinte de plusieurs autres facteurs impliqués dans le transport axonal. En plus des dérégulations transcriptionnelles, la quantité des protéines *Htt* et *Hap1* est fortement réduite dans le cerveau des souris déficientes en *Mecp2*. En s'intéressant tout particulièrement à une aire du cerveau riche en BDNF et impliquée dans la régulation des fonctions motrices, l'axe corticostriatal, nous avons montré la présence de déficits, *in vivo*, de la répartition du BDNF dans le cerveau des souris déficientes en *Mecp2*. Ce résultat suggère un



déficit d'acheminement du BDNF de sa zone de production (le cortex) vers sa cible (le striatum). Afin de prouver sans ambiguïté que la déficience en Mecp2 entraîne une altération du transport de BDNF, nous avons utilisé la vidéomicroscopie, qui permet de visualiser *in cellulo* le transport vésiculaire et d'en mesurer les paramètres cinétiques. Nous avons ainsi montré qu'en modifiant la quantité de protéine Mecp2 dans les neurones en culture, nous étions capables de moduler la vitesse de transport du BDNF. Afin de vérifier si le déficit de transport axonal affectait le seul BDNF ou pouvait toucher d'autres facteurs, nous nous sommes intéressés à la protéine précurseur du peptide bêta-amyloïde (APP), qui est également transportée dans les axones par un complexe similaire à celui qui transporte le BDNF, c'est-à-dire fortement dépendant de Htt et Hap1. L'avantage d'étudier APP, c'est que nous avons montré que son ARNm et sa protéine ne sont pas dérégulés, à la différence du BDNF. En revanche, lorsque l'on réduit les quantités de protéine Mecp2 dans les neurones en culture, le transport vésiculaire de APP est fortement réduit. Ce dernier résultat indique qu'en plus du BDNF, le déficit de transport axonal que nous venons d'identifier pourrait concerner d'autres facteurs et avoir des conséquences au-delà de la seule réduction du support trophique (Figure 1).

**Figure 1.** Le dosage en Mecp2 affecte le transport axonal du Bdnf en modifiant l'expression de l'huntingtine (Htt) et l'huntingtin-associated protein 1 (Hap1).

**A.** La protéine Htt agit comme un facteur favorisant le transport microtubulaire axonal de vésicules chargées notamment en protéines, Bdnf ou encore App. HAP1 augmente l'affinité entre le complexe moteur et les microtubules, facilitant le transport axonal. En situation normale, Mecp2 sti-

mule l'expression du Bdnf et de protéines clés de la régulation de son transport comme Htt ou Hap1. **B.** En situation pathologique, la réduction de Mecp2 a un impact négatif sur la transcription du gène *Bdnf* mais aussi sur l'expression de gènes codant pour Htt et Hap1, ce qui conduit à : (1) la réduction des taux de Bdnf et (2) une altération de la dynamique de transport des vésicules de Bdnf. De manière intéressante, le transport d'App est également altéré alors que son expression est préservée. **C.** Le traitement prolongé des souris Mecp2-déficientes par la cystéamine, une molécule capable d'augmenter la charge et la sécrétion des vésicules de Bdnf, permet d'augmenter leur durée de vie et leur fonction motrice par rapport à des animaux non traités.

## Une application thérapeutique en vue ?

Nous avons ensuite tiré parti de nos résultats dans une optique d'application translationnelle. En effet, il a été montré que la cystéamine, qui inhibe l'activité des enzymes transglutaminases, était capable d'augmenter la quantité de BDNF transportée par vésicule ainsi que sa sécrétion [11]. En traitant de façon répétée des souris déficientes en *Mecp2* par la cystéamine, nous avons démontré l'efficacité de cette molécule. En effet, les souris traitées par la cystéamine ont une durée de vie légèrement augmentée et surtout, une fonction motrice très améliorée par rapport aux animaux non traités. Cette molécule, déjà utilisée pour son efficacité chez les souris modèles de la maladie de Huntington, est autorisée par la FDA (*Food and drug administration*) aux États-Unis, et est prescrite actuellement en clinique pour le traitement d'une autre maladie rare de l'enfant, la cystinose.

Ces découvertes ouvrent donc des perspectives dans le domaine du traitement pharmacologique du syndrome de Rett. **Unexpected link between Huntington disease and Rett syndrome**

### CONFLIT D'INTÉRÊTS

Les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

### REMERCIEMENTS

Ce travail a été cofinancé par l'INSERM, le CNRS, l'Institut Curie, le réseau E-RARE EuroRETT, l'ANR (ANR-08-MNP-039, F.S.), l'association française du syndrome de Rett (AFSR), le programme Européen (FP7 2007-2013; n.238242). Ce travail est dédié aux patients affectés par des mutations dans le gène *MECP2* ainsi qu'à leurs familles.

### RÉFÉRENCES

- Hagberg B. Rett syndrome : clinical peculiarities and biological mysteries. *Acta Paediatr* 1995 ; 84 : 971-6.
- Chahrour M, Zoghbi HY. The story of Rett syndrome: from clinic to neurobiology. *Neuron* 2007 ; 56 : 422-37.
- Amir RE, Van den Veyver IB, Wan M, et al. Rett syndrome is caused by mutations in X-linked *MECP2*, encoding methyl-CpG-binding protein2. *Nat Genet* 1999 ; 23 : 185-8.
- Viemari JC, Roux JC, Tryba AK, et al. *Mecp2* deficiency disrupts norepinephrine and respiratory systems in mice. *J Neurosci* 2005 ; 25 : 11521-30.
- Han I, You Y, Kordower JH, et al. Differential vulnerability of neurons in Huntington's disease: the role of cell type-specific features. *J Neurochem* 2010 ; 113 : 1073-91.
- Caviston JP, Holzbaur EL. Huntingtin as an essential integrator of intracellular vesicular trafficking. *Trends Cell Biol*. 2009 ; 19 : 147-55.
- McGuire JR, Rong J, Li SH, et al. Interaction of Huntingtin-associated protein-1 with kinesin light chain: implications in intracellular trafficking in neurons. *J Biol Chem* 2006 ; 281, 3552-9.
- Gauthier LR, Charrin BC, Borrell-Pagès M, et al. Huntingtin controls neurotrophic support and survival of neurons by enhancing BDNF vesicular transport along microtubules. *Cell* 2004 ; 118 : 127-38.
- Chen WG, Chang Q, Lin Y, et al. Derepression of BDNF transcription involves calcium-dependent phosphorylation of MeCP2. *Science* 2003 ; 302 : 885-9.
- Roux JC, Zala D, Panayotis N, et al. Modification of *Mecp2* dosage alters axonal transport through the Huntingtin/Hap1 pathway. *Neurobiol Dis* 2012 ; 45 : 786-95.
- Borrell-Pagès M, Canals JM, Cordelières FP, et al. Cystamine and cysteamine increase brain levels of BDNF in Huntington disease via Hs1b and transglutaminase. *J Clin Invest* 2006 ; 116 : 1410-24.

## Collection L'Actualité Chimique-Livres

**À paraître prochainement :**  
La chimie et l'habitat



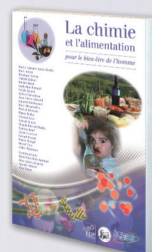
Août 2009  
978-2-7598-0426-9  
208 pages - 24 €



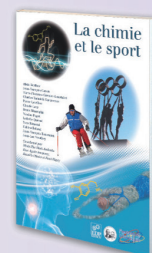
Janvier 2010  
978-2-7598-0488-7  
182 pages - 19 €



Juin 2010  
978-2-7598-0527-3  
228 pages - 24 €



Octobre 2010  
978-2-7598-0562-4  
244 pages - 24 €



Janvier 2011  
978-2-7598-0596-9  
264 pages - 24 €

**BON DE COMMANDE**  
à renvoyer à :  
EDP Sciences  
17, avenue du Hoggar - BP 112  
91944 Les Ulis Cedex A  
www.edition-sciences.com



Titre (s)	Prix	Quantité	Total
La chimie et le sport	24 €	x .....	= ..... €
La chimie et l'alimentation	24 €	x .....	= ..... €
La chimie et l'art	24 €	x .....	= ..... €
La chimie et la santé	19 €	x .....	= ..... €
La chimie et la mer	24 €	x .....	= ..... €
<b>TOTAL GENERAL</b>			<b>= ..... €</b>

Nom / Prénom : .....  
Adresse : .....  
Tél. : .....  
Code Postal : ..... Ville : ..... Pays : .....

**Paiement au choix :**  par chèque à l'ordre d'EDP Sciences (à joindre à la commande)  
 par carte bancaire :  Visa  Eurocard  American Express  
N° de carte : .....  
Date d'expiration : ..... / ..... CCV (3 derniers chiffres au dos de la carte) : .....

Date : ..... / ..... / .....  
Signature : .....

chimie\_2011