



© S. A. McBride et al., Science Advances, 2021/MIT

NEUROSCIENCES

VERS UN TRAITEMENT DE LA MALADIE DE HUNTINGTON ?

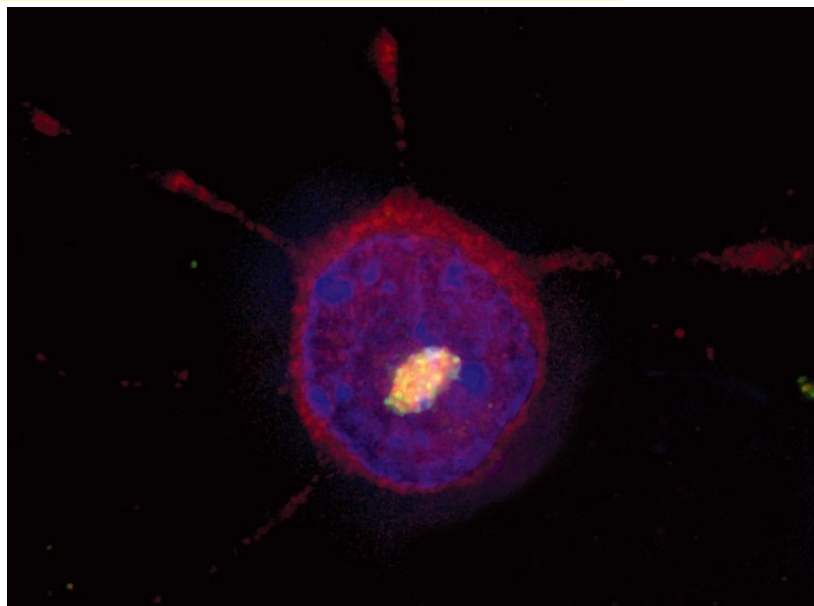
Une équipe française a trouvé une molécule capable de protéger les neurones contre la maladie de Huntington et de diminuer les symptômes de souris malades.

Les personnes atteintes de la maladie de Huntington développent les premiers signes de la pathologie entre 30 et 50 ans : mouvements incontrôlés, mais aussi troubles psychiatriques et cognitifs, notamment des symptômes anxiodépressifs, le tout s'aggravant avec le temps et aboutissant au décès en moins de vingt ans. Aucun traitement curatif n'existe. Cependant, Amandine Virlogeux, de l'université Grenoble-Alpes, du CHU Grenoble-Alpes et de l'Inserm, et ses collègues viennent d'identifier un médicament potentiel, la molécule ML384.

La maladie de Huntington est une maladie neurodégénérative rare et héréditaire, liée à la mutation d'un seul gène qui code une protéine nommée « huntingtine ». Quand cette dernière est mutée, elle n'assure plus correctement le transport des vésicules intracellulaires, notamment de celles contenant une molécule cruciale, le BDNF (pour *brain-derived neurotrophic factor*). Cette substance est un facteur nourricier des neurones qui assure leur survie et le bon fonctionnement de leurs connexions, notamment entre le cortex cérébral et le striatum, des régions impliquées entre autres dans le contrôle de l'humeur et des mouvements. Le dysfonctionnement et la mort des neurones de ces deux structures du cerveau, consécutifs au manque de BDNF, provoquent alors la panoplie des symptômes observés chez les patients. L'objectif des chercheurs était donc de restaurer ce transport de vésicules.

C'est chose faite... pour l'instant, chez des souris atteintes de la maladie de Huntington. Dans cette étude, les chercheurs ont analysé toutes les autres protéines des vésicules transportant le BDNF et identifié une enzyme, nommée APT1, qui est suractivée quand la huntingtine est mutée et qui diminue la palmitoylation des protéines insérées dans la membrane de ces vésicules, c'est-à-dire l'ajout d'acides gras à ces protéines. Ce défaut de palmitoylation nuit au transport des vésicules le long des neurones.

Ainsi, les chercheurs ont montré qu'en restaurant la palmitoylation, grâce à un composé nommé ML384 qui bloque APT1, ils relançaient le transport des vésicules de BDNF chez les souris malades. Avec, pour conséquence, une



Dans un neurone du striatum, la protéine huntingtine mutante (en rouge), qui provoque la maladie de Huntington, s'accumule dans le noyau (en bleu) pour former un agrégat composé de huntingtine et d'autres protéines (en jaune).

diminution de la mort de leurs neurones et une disparition de leurs symptômes moteurs et cognitifs, les rongeurs retrouvant des comportements proches de ceux des animaux non malades. Et ce sans effet secondaire toxique. Les chercheurs ont d'ailleurs montré que ce traitement active aussi le transport du BDNF le long de neurones corticaux humains cultivés *in vitro*.

C'est la première fois que l'on identifie une molécule neuroprotectrice contre la maladie de Huntington. Potentiellement, elle épargnerait certains neurones de la dégénérescence et pourrait ralentir la progression de la pathologie. Sachant qu'aujourd'hui, en France, 6000 personnes ont des symptômes de la maladie et 12000 portent le gène qui les conduira inéluctablement à développer la pathologie dans les années à venir, il s'agit d'un résultat essentiel, porteur d'espoir pour tous les malades. Reste à prouver l'innocuité et l'efficacité de ML384 chez l'humain. Ces études sont en cours. ■

Bénédicte Salthun-Lassalle

A. Virlogeux *et al.*, *Science Advances*, vol. 7(14), article eabb0799, 2021

CAPTEURS DE L'ASTRINGENCE

Lors de la dégustation d'un vin rouge, la sensation de sécheresse dans la bouche est caractéristique de l'astringence. Celle-ci est liée à la présence de certaines molécules végétales, les tanins. Les récepteurs sensoriels et les mécanismes moléculaires en jeu ne sont cependant pas bien connus. On invoquait généralement les protéines salivaires. Francis Canon, de l'Inrae, et ses collègues proposent une nouvelle hypothèse. Ils se sont intéressés à la protéine MUC1, dont l'une des deux parties est ancrée dans la membrane des cellules de la muqueuse orale. Lors de l'interaction des tanins avec MUC1, les deux parties se détacheraient. Il s'ensuivrait une chaîne de réactions aboutissant à la sensation d'astringence. ■

S. B.

F. Canon *et al.*, *J. Agric. Food Chem.*, vol. 69(13), pp. 3822-3826, 2021

LES AILES DU REQUIN-AIGLE



Le fossile du requin *Aquilolamna milarcae* découvert dans les calcaires de Vallecillo, au Mexique. Il avait une envergure de près de 1,90 mètre, pour une longueur de 1,65 mètre.

DES PLEUROTÉS CARNIVORES

Quand on les voit bien campés sur leur pied, on n'imagine pas que certains champignons puissent être des prédateurs. Pourtant, certains d'entre eux sont connus pour leur capacité à paralyser de petits animaux et à les digérer. En général, la paralysie prend quelques heures. Or, quand il est en manque d'azote, le pleurote en huître (*Pleurotus ostreatus*) peut s'attaquer à des vers nématodes pour absorber leurs nutriments et les paralyse en quelques minutes. Ching-Han Lee, de l'Académie chinoise de Taipei, à Taïwan, et ses collègues ont précisé ce mécanisme mal connu. Ils ont montré que le contact des cils du nématode *Caenorhabditis elegans* avec les filaments du champignon déclenche un afflux important d'ions calcium au niveau des muscles du pharynx et de la tête du ver. Ces ions entraînent une hypercontraction des muscles de la tête et un arrêt de l'activité du pharynx de la victime. ■

Nicolas Butor

C.-H. Lee *et al.*, *PNAS*, vol. 117(11), pp. 6014-6022, 2020

Les requins et les raies parcourent les mers depuis des centaines de millions d'années et forment aujourd'hui la sous-classe des élasmo-branches. Si la plupart d'entre eux sont des prédateurs, certains se nourrissent de plancton en nageant lentement, la gueule grande ouverte. C'est le cas des raies manta, des requins-baleines ou des requins-pèlerins. Romain Vullo, de l'université de Rennes, et ses collègues se sont penchés sur un étrange fossile datant du Crétacé, *Aquilolamna milarcae*, une nouvelle espèce de requin qui présente des similarités avec les raies manta.

Datant de 93 millions d'années, ce fossile a été découvert dans le nord-est du Mexique. Au bout de sa queue, sa nageoire caudale développée et la forme de certaines vertèbres indiquent que c'était probablement un requin de haute mer. Les chercheurs n'ont pas retrouvé de dents dans sa large gueule, mais ils supposent qu'elles étaient très petites. Cela indiquerait qu'*Aquilolamna* se nourrissait de plancton, comme le requin-pèlerin. Cependant, ce fossile s'en distingue par une caractéristique encore jamais observée chez les requins : des nageoires pectorales hypertrophiées, minces mais très allongées, qui devaient lui servir à se stabiliser. Cela lui a valu d'être aussi nommé « requin-aigle ».

Aujourd'hui, parmi les élasmo-branches, on distingue donc deux catégories de mangeurs de plancton : les fusiformes, qui se propulsent grâce à leur nageoire caudale, comme les requins-baleines et pèlerins, et ceux qui « battent des ailes » avec leurs grandes nageoires pectorales, comme les raies manta. Le requin-aigle vivait 30 millions d'années avant l'apparition des raies manta. Ces deux élasmo-branches bien différents présentent donc une convergence évolutive vers des nageoires pectorales hypertrophiées. ■

Théo Torcq

R. Vullo *et al.*, *Science*, vol. 371, pp. 1253-1256, 2021