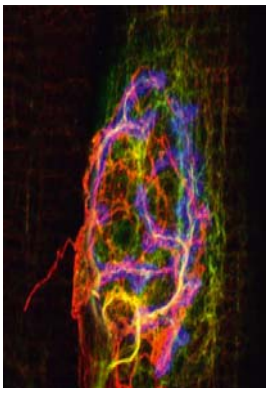
médecine/sciences 2022 ; 38 (hors série n° 1) : 6-12

HDAC6, une désacétylase très spécifique porteuse d'espoir thérapeutique

Alexis Osseni[1,2], Laurent Schaeffer[1,2]

› L'histone désacétylase 6 (HDAC6) est envisagée aujourd'hui comme une cible thérapeutique de choix dans le traitement de nombreuses maladies. L'expression de HDAC6 est fortement augmentée dans un ensemble varié de maladies. Depuis une dizaine d'années, une pléiade de nouveaux inhibiteurs sélectifs de l'activité de HDAC6 ont été synthétisés et caractérisés. De nombreuses études ont démontré l'efficacité et les effets bénéfiques des inhibiteurs de HDAC6 dans différents cancers, maladies neurodégénératives ou inflammatoires, ainsi que dans diverses maladies neuromusculaires. Tous les mécanismes d'actions de HDAC6 expliquant l'effet de son inhibition dans les pathologies ne sont pas encore connus. Nous avons récemment montré que HDAC6, *via* la régulation du réseau de microtubules, joue un rôle au niveau des jonctions neuromusculaires en contrôlant l'acheminement des récepteurs de l'acétylcholine. ‹



© Alexis Osseni

[1] Laboratoire Physiopathologie et Génétique du Neurone et du Muscle (INMG-PGNM), CNRS UMR 5261, INSERM U 1315, Université de Lyon, UCBL1, France.
[2] Centre de Biotechnologie Cellulaire, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France.
alexis.osseni@univ-lyon.fr

HDAC6, une désacétylase aux multiples visages

Son nom est très évocateur : histone désacétylase 6 ou encore HDAC6. Bien que membre de la grande famille des histones désacétylases (HDACs), HDAC6 est cytoplasmique et n'est pas connue pour désacétyler les histones nucléaires. Le rôle de HDAC6 est décidément tout autre : elle est impliquée dans des processus biologiques indispensables au fonctionnement cellulaire, notamment la liaison et le transport des protéines ubiquitinées et la désacétylation de protéines cytoplasmiques. HDAC6 se distingue donc nettement des autres HDACs. Membre de la classe IIb de la famille HDAC, l'histone désacétylase 6 est une protéine cytoplasmique de 1 215 acides aminés (*Figure 1*) composée de cinq domaines caractéristiques bien spécifiques [1]. Les différents domaines comprennent à son extrémité N-terminale un signal d'export nucléaire (NES) conservé qui empêche son accumulation dans le noyau. Ensuite, on retrouve les deux domaines catalytiques (DD1 et DD2) responsables de l'élimination du groupe acétyl d'un résidu lysine spécifique. Le quatrième domaine SE14 garantit que HDAC6 s'ancre de manière stable dans le cytoplasme. Enfin, à son extrémité C-terminale se localise un domaine à doigt de zinc de liaison à l'ubiquitine (UBD) interagissant avec les composants de la voie ubiquitine-protéasome [2]. En effet, grâce à son domaine de liaison à l'ubiquitine, HDAC6 joue un rôle essentiel dans la réponse cellulaire aux protéines mal repliées et agrégées. HDAC6 participe au recrutement des agrégats de protéines ubiquitinylées dans l'agrésome [3]. On notera également que HDAC6 est le seul membre de la famille HDAC qui possède deux domaines catalytiques désacétylases en tandem. Cette duplication est nécessaire à l'activité de désacétylation de la tubuline, mais elle reste encore mal étudiée. En définitive, cet ensemble de domaines fait de HDAC6 une enzyme unique au sein de la famille des HDACs.

HDAC6 est principalement connue pour son activité désacétylase de protéines cytoplasmiques. Au début des années 2000, le premier substrat physiologique identifié de HDAC6 fut l'α-tubuline [4]. En effet, HDAC6 a été décrite pour la toute première fois comme une désacétylase spécifique capable de réguler l'acétylation des microtubules. Comme leur nom l'indique, les microtubules sont des tubes de petit diamètre, des filaments cylindriques du cytosquelette présents dans le cytoplasme de toutes les cellules eucaryotes et sont constitués de

Vignette : image confocale AiryScan illustrant une jonction neuromusculaire murine et son réseau de microtubules. Fluorescence verte (tubuline tyrosinée), rouge (tubuline acétylée), et bleue (récepteur de l'acétylcholine).

m/s hors série n° 1, vol. 38, décembre 2022
DOI : 10.1051/medsci/2022172

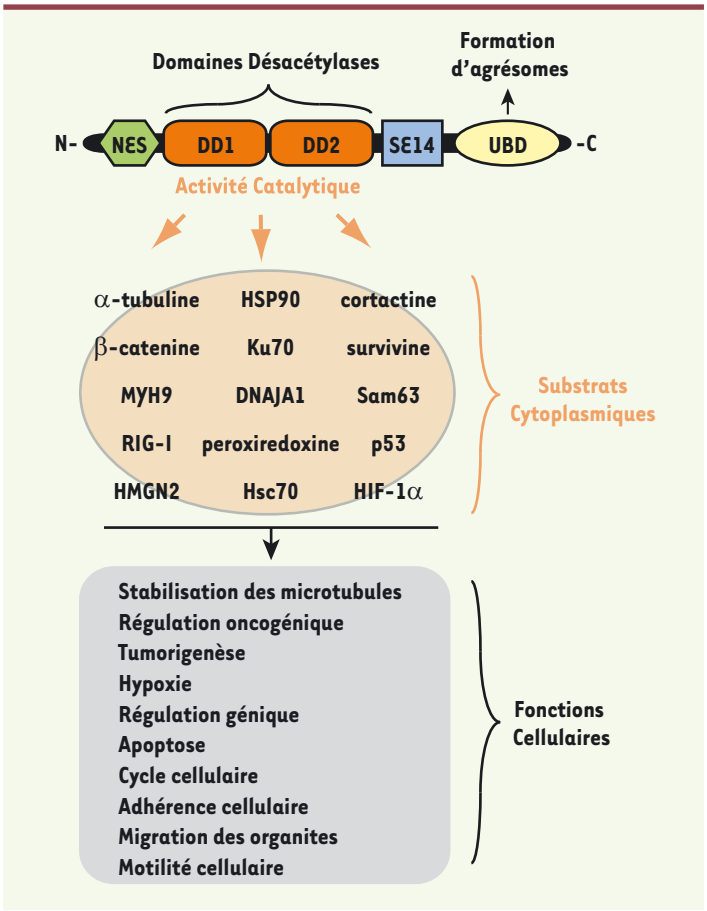


Figure 1. ***HDAC6 : structure et fonction.*** Plusieurs processus cellulaires sont régulés par HDAC6 qui désacétyle de nombreux substrats cytoplasmiques grâce à ses deux domaines désacétylases.

tubuline α et de tubuline β. L'acétylation de la tubuline α a lieu au niveau de la lysine 40 qui est située dans la lumière des microtubules. Les modifications post-traductionnelles des microtubules, telles que l'acétylation, la tyrosination, la polyglutamylation et la polyglycylation, sont importantes pour la régulation de la polymérisation/dépolymérisation des microtubules [5]. En particulier, l'acétylation de l'α-tubuline est un déterminant et un marqueur de la stabilité des microtubules. Elle est notamment connue pour réguler les déplacements intracellulaires dépendant des microtubules. Depuis plus de 15 ans, de nombreux autres substrats cytoplasmiques de HDAC6 ont été identifiés tels que la cortactine, HSP90, la survivine, Ku70, la β-caténine, p53, HIF-1α, K-ras, Tat, 14-3-3ζ, Hsc70, HMGN2, Sam68, DNAJA1, MYH9, et RIG-I. Ces nouveaux substrats sont impliqués dans de nombreux processus cellulaires tels que l'adhérence, la motilité et la migration cellulaire, la formation d'agrésomes, la réponse au stress, l'hypoxie, l'expression des gènes, le cycle cellulaire, ou la mort cellulaire via l'apoptose. HSP90, une protéine chaperonne, fut le deuxième substrat de l'HDAC6 identifié après la tubuline [6]. Cette protéine est surexprimée en réponse au stress cellulaire et agit sur les protéines impliquées dans les signalisations prolifératives/anti-apoptotiques et dans le contrôle du cycle cellulaire. L'acétylation de HSP90 régule sa stabilité ; en désacétylant HSP90, HDAC6 régule les niveaux de HSP90 et contrôle ainsi de nombreuses oncoprotéines et la propagation de la réponse cellulaire à l'inflammation [6].

Les nouveaux inhibiteurs sélectifs de HDAC6 et la pertinence thérapeutique de cette inhibition

Au cours des dernières décennies, la compréhension croissante des mécanismes épigénétiques a permis l'expansion rapide des connaissances sur le rôle des HDACs dans le développement du cancer. Les inhibiteurs de HDACs représentent une classe de médicaments antitumoraux intéressante compte tenu de la série de réponses moléculaires et biologiques qu'ils induisent et de leur faible toxicité pour les cellules normales. Étant donné que les HDACs modulent diverses fonctions cellulaires notamment celles impliquées dans la survie des cellules et qu'elles sont souvent surexprimées dans les cancers, la découverte des liens entre l'acétylation des histones et les pathologies malignes a incité au développement de nouveaux médicaments ciblant les HDACs. Dix-huit HDACs ont été identifiées à ce jour chez l'homme et sont regroupées dans différentes classes qui tiennent compte de leurs spécificités structurelles et/ou catalytiques. Dans de nombreuses maladies, l'expression et l'activité des HDACs sont accrues et les inhibiteurs généraux des HDACs exercent leurs effets biologiques via l'hyperacétylation d'un grand nombre de protéines cellulaires impliquées dans la mort cellulaire, l'arrêt du cycle cellulaire, la sénescence ou encore l'autophagie. De manière reproductible, l'augmentation de l'acétylation des protéines est inversement corrélée à la prolifération et à la survie des cellules, conduisant ainsi à l'arrêt de la croissance et à la mort des cellules tumorales. Sur cette base, les inhibiteurs d'HDACs ont fait l'objet de nombreux essais cliniques (*Tableau I*). Certains inhibiteurs ont démontré un potentiel thérapeutique prometteur dans des pathologies telles que le lymphome cutané à cellules T, les syndromes myélodysplasiques ou le lymphome diffus à grandes cellules B. Le ginivostat, un inhibiteur général d'HDACs, a montré son efficacité dans des modèles de souris dystrophiques et est cours d'évaluation clinique pour la dystrophie musculaire de Duchenne [7,8]. Dans les modèles animaux, une récupération fonctionnelle et morphologique a été démontrée dans des muscles de souris dystrophiques traitées avec la trichostatine A, un inhibiteur général des HDACs [9]. De même, l'administration d'un inhibiteur général des HDACs dans un modèle de souris atteinte d'amyotrophie spinale permet aux motoneurones de la moelle épinière d'être protégés de

Inhibiteurs des HDACs	Cible des HDACs	Essai Clinique
Vorinostat	Toutes classes	Phase I / II / III
Ginivostat	Toutes classes	Phase I / II
Ricolinostat (ACY-1215, rocilinostat)	Classe IIb (HDAC6)	Phase I / II
Acide Valproïque	Classe I et IIa	Phase I / II
Acide butyrique	Classe I et IIa	Phase I / II
Nicotinamide	Classe III	Phase I / II
Citarinostat (ACY-241)	Classe IIb (HDAC6)	Phase I
Romidepsine	Classe I	Phase I
Trichostatine A	Toutes classes	Pré-Clinique
Tubastatine A	Classe IIb (HDAC6)	Pré-Clinique
Tubacine	Classe IIb (HDAC6)	Pré-Clinique
Nexturastat A (NextA)	Classe IIb (HDAC6)	Pré-Clinique
HPOB	Classe IIb (HDAC6)	Pré-Clinique
ACY-1083	Classe IIb (HDAC6)	Pré-Clinique
ACY-775	Classe IIb (HDAC6)	Pré-Clinique
CY-738	Classe IIb (HDAC6)	Pré-Clinique
WT161	Classe IIb (HDAC6)	Pré-Clinique
Sirtinol	Classe III (Sirt1 et Sirt2)	Pré-Clinique
Cambinol	Classe III (Sirt1 et Sirt2)	Pré-Clinique

Tableau I. *Classification des inhibiteurs de HDACs dans les essais cliniques.*

la dégénérescence augmentant ainsi la durée de vie de ces souris [10]. Cependant, une certaine toxicité des inhibiteurs généraux des HDACs limite leur utilisation chez l'homme. Elle pourrait être due à leur manque de spécificité qui réduirait leur profil de tolérance. Afin de préserver leurs effets bénéfiques tout en réduisant leur toxicité, des composés plus sélectifs ont été développés. La classe IIb, et notamment HDAC6, est apparue comme une arme thérapeutique de choix.

HDAC6 est devenue une molécule prometteuse en raison de ses fonctions et des substrats non-histones qu'elle cible. D'autre part, l'inhibition de HDAC6 ne semble pas causer de toxicité sévère, comme le montre la bonne tolérance des différents inhibiteurs développés ayant une capacité préférentielle à inhiber HDAC6. En résumé et compte tenu de l'effet des inhibiteurs de HDAC6 sur la progression de plusieurs maladies, cette enzyme représente une cible pharmacologique potentielle pour permettre une inhibition sélective dans la famille des HDACs, réduisant ainsi les risques de toxicité liés aux effets non spécifiques des inhibiteurs généraux des HDACs. Au cours de la dernière décennie, de nombreux inhibiteurs sélectifs de HDAC6 ont été développés et étudiés jusqu'à présent. Surtout, et lorsque l'on considère l'inhibition de HDAC6 comme une approche thérapeutique pour les maladies, il est important de mentionner que les souris déficientes en HDAC6 présentent un développement normal et que l'hyperacétylation de la tubuline, observée dans la plupart des tissus en raison de l'absence de HDAC6, n'a que des effets négligeables [11]. L'ensemble de ces données démontre que les souris survivent bien sans HDAC6 et que l'hyperacétylation de la tubuline n'est pas préjudiciable au développement normal des mammifères. Les différentes études réalisées montrent que l'inhibition de HDAC6 a surtout des effets en conditions pathologiques, suggérant que HDAC6 fonctionnerait comme un facteur de réponse au stress. Cette hypothèse se vérifie au niveau moléculaire puisque l'expression de HDAC6 est contrôlée par les facteurs de transcription FoxO, notoirement impliqués dans la réponse au stress. La régulation de l'expression de HDAC6 par les facteurs FoxO explique sans doute l'augmentation de l'expression de HDAC6 dans de nombreuses situations pathologiques [12] (*Tableau II*).

	Maladie	Journal
Cancers	Astrocytome	2008 - BMC Cancer
	Cancer de l'ovaire	2008 - Clinical Cancer Research
		2017 - Nature Cell Biology
	Cancer du sein	2004 - Clinical Cancer Research
		2004 - Cancer Science
	Carcinome épidermoïde	2009 - Cancer Letters
	Carcinome hépatocellulaire	2012 - Oncology Reports
	Carcinome urothélial	2014 - Cancer Biology & Therapy
	Glioblastome multiforme	2017 - Cancer Letters
		2020 - Cell Death & Disease
	Leucémie aigüe myéloïde	2005 - Leukemia
	Leucémie lymphoïde chronique	2011 - Oncology
	Lymphome cutanés	2008 - Histopathology
	Lymphome diffus à grandes cellules B	2009 - Histopathology
	Lymphome du manteau	2010 - Expert Opinion on Therapeutic Targets
	Lymphome T périphérique	2009 - British Journal of Haematology
	Myélome multiple	2014 - Epigenetics
Diabète	Rétinopathie diabétique	2020 - Antioxidants
Maladie cardiaque	Fibrose cardiaque	2016 - Cardiology
	Protéinopathie cardiaque	2014 - PNAS
Maladie inflammatoire	Maladie inflammatoire chronique de l'intestin	2017 - Biological and Pharmaceutical Bulletin
	Ostéoarthrite	2020 - The American Journal of Pathology
	Polyarthrite rhumatoïde	2015 - International Journal of Rheumatic Diseases
Maladie neurodégénérative	Amyotrophie spinale	2011 - Biochemical and Biophysical Research Communications
	Maladie d'Alzheimer	2013 - Journal of Alzheimer's Disease
		2013 - EMBO Molecular Medicine
		2015 - Translational Research & Clinical Interventions
	Maladie de Charcot-Marie-Tooth (CMT2)	2018 - Nature Communications
	Maladie d'Huntington	2013 - Molecular Neurodegeneration
	Maladie de Parkinson	2013 - Molecular Neurodegeneration
	Sclérose latérale amyotrophique	2013 - Journal of Biological Chemistry
		2013 - Human Molecular Genetics
	Syndrome de Rett	2015 - Journal of Molecular Medicine
Maladie neuromusculaire	Dystrophie musculaire de Duchenne	2022 - Nature Communications
Maladie osseuse	Achondroplasie	2016 - Human Molecular Genetics
Maladie psychique	Dépression	2012 - Plos One
Maladie pulmonaire	Bronchopneumopathie chronique obstructive	2005 - The New England Journal of Medicine
	Hypertension artérielle pulmonaire	2017 - Scientific Reports

Tableau II. *Listes des maladies présentant une surexpression et/ou hyper activité de HDAC6.*

La surexpression et l'augmentation de l'activité de HDAC6 sont associées à l'étiologie de plusieurs cancers, du lupus érythémateux disséminé, de maladies inflammatoires et de maladies neurologiques diverses telles que le syndrome de Rett ou les maladies d'Alzheimer et de Parkinson. La tubacine fut la première molécule identifiée capable d'inhiber sélectivement HDAC6 [13]. Les inhibiteurs identifiés depuis sont indiqués dans le *Tableau I*. L'inhibition de HDAC6 par la tubacine provoque l'acétylation de la tubuline qui induit l'apoptose dans les cellules de leucémie aiguë lymphoblastique, diminue la mobilité cellulaire et inhibe l'interaction entre HDAC6 et les moteurs moléculaires de la famille des dynéines. Bien que les données précliniques obtenues avec la tubacine soient prometteuses, la haute lipophilie de ce composé n'a pas permis d'envisager des essais cliniques. Pour remédier à cette limitation, la tubastatine A, un dérivé de la tubacine, a été développée [14]. Parmi tous les inhibiteurs sélectifs de HDAC6, la tubastatine A est le composé le plus connu, le plus utilisé et le plus de spécifique de HDAC6 par rapport aux autres HDACs. La tubastatine A a initialement été décrite pour son effet neuroprotecteur [15]. Depuis, son action protectrice a été démontrée dans différentes maladies neurodégénératives, neuromusculaires, inflammatoires, dans les cancers, les fibroses et les hypertensions artérielles. Malgré des résultats précliniques très prometteurs, ce composé s'est révélé avoir une biodisponibilité réduite limitant grandement son intérêt thérapeutique. En conclusion, la tubacine et la tubastatine A ne sont pas pour l'instant optimisées pour une administration orale et n'ont donc pas été testées dans des essais cliniques de phase I. À ce jour, parmi les nombreuses molécules capables d'inhiber sélectivement HDAC6, le ricolinostat (ACY-1215, rocilinostat) et le citarinostat (ACY-241) apparaissent comme les candidats médicaments les plus prometteurs et sont actuellement évalués dans des essais cliniques de phase I et II. Le ricolinostat est le premier inhibiteur sélectif de HDAC6 à générer des résultats prometteurs dans les essais cliniques. Cependant, malgré une très bonne tolérance [16], l'activité du ricolinostat en tant qu'agent unique est limitée et les combinaisons avec d'autres molécules thérapeutiques (non inhibitrices de HDAC6) se sont révélées plus efficaces. Le citarinostat est un dérivé du ricolinostat. Il est administrable par voie orale grâce à une meilleure solubilité que les autres inhibiteurs. Le ricolinostat et le citarinostat sont actuellement évalués en mono- et polythérapies dans des essais cliniques de phase I et II chez des patients atteints de cancers. Ils semblent potentialiser l'action des agents anticancéreux ce qui permet d'espérer qu'ils augmenteront le taux de guérison des patients qui présentent une forte expression de HDAC6 (*Tableau II*).

L'intérêt thérapeutique de l'inhibition de HDAC6 a également été investigué dans d'autres pathologies que le cancer. Des études ont montré que HDAC6 joue un rôle central dans les chondrodysplasies à membres courts causées par des mutations de *FGFR3* [17]. Dans cette étude préclinique, les auteurs montrent que le traitement avec des inhibiteurs de HDAC6 améliore la croissance osseuse. La tubastatine A a également des effets anti-inflammatoires et anti-rhumatismaux significatifs dans les modèles de polyarthrite rhumatoïde et participe ainsi à limiter la destruction des articulations via l'inhibition des voies de signalisation du TNF-α et de l'IL-6 [18].

Enfin, HDAC6 a également été proposée comme une cible pertinente dans les maladies neurodégénératives comme la sclérose latérale amyotrophique (SLA) [19]. La suppression de HDAC6 prolonge considérablement la survie des souris modèles de SLA et maintient l'intégrité des axones moteurs. À noter toutefois que l'inhibition de HDAC6 ne permet pas de retarder l'apparition des symptômes. D'autre part, le laboratoire de Ludo Van Den Bosch a examiné l'impact de l'inactivation de HDAC6 dans différents modèles murins de la maladie de Charcot-Marie-Tooth (CMT) [15,20]. Ces modèles de souris CMTs reproduisent les symptômes humains qui affectent le transport axonal et diminuent les niveaux de tubuline acétylée. Ils montrent que l'hyperactivation de HDAC6 est associée aux CMTs et concluent que l'inhibition de HDAC6 améliore les déficits axonaux en préservant le transport axonal via les microtubules et en favorisant la réinnervation des muscles.

Rôle de l'inhibition de HDAC6 et de l'axe microtubule-HDAC6-paxilline dans la formation et le maintien de la jonction neuromusculaire

Comme décrit précédemment, l'inhibition de HDAC6 réduit, dans les CMT, la perte axonale et préserve les jonctions neuromusculaires. Les jonctions neuromusculaires (JNM) sont les synapses qui permettent la transmission de l'influx nerveux aux muscles pour contrôler leur contraction. Chez les vertébrés, la transmission synaptique s'effectue grâce à la libération d'acétylcholine par la terminaison nerveuse qui active les récepteurs nicotiniques de l'acétylcholine (RACh) localisés dans la membrane musculaire. Lorsqu'ils lient l'acétylcholine, ces récepteurs initient la dépolarisation de la membrane musculaire qui va entraîner la contraction musculaire. Le réseau de microtubules joue un rôle important pour la stabilisation des jonctions neuromusculaires [21]. Les jonctions neuromusculaires hébergent une sous-population de microtubules stables et régulés par différentes modifications post-traductionnelles telles que la tyrosination et l'acétylation [22,23]. La région sous-synaptique des fibres musculaires produit activement les constituants de la membrane post-synaptique de la JNM. Ceci implique une activité importante de transport de vésicules entre l'appareil de Golgi et la membrane le long des microtubules et suggère l'implication de microtubules stables.

En 2020, nous avons montré que HDAC6 est accumulée au niveau des jonctions neuromusculaires [24]. Cette accumulation de HDAC6 laisserait supposer une désacétylation et une déstabilisation globale des

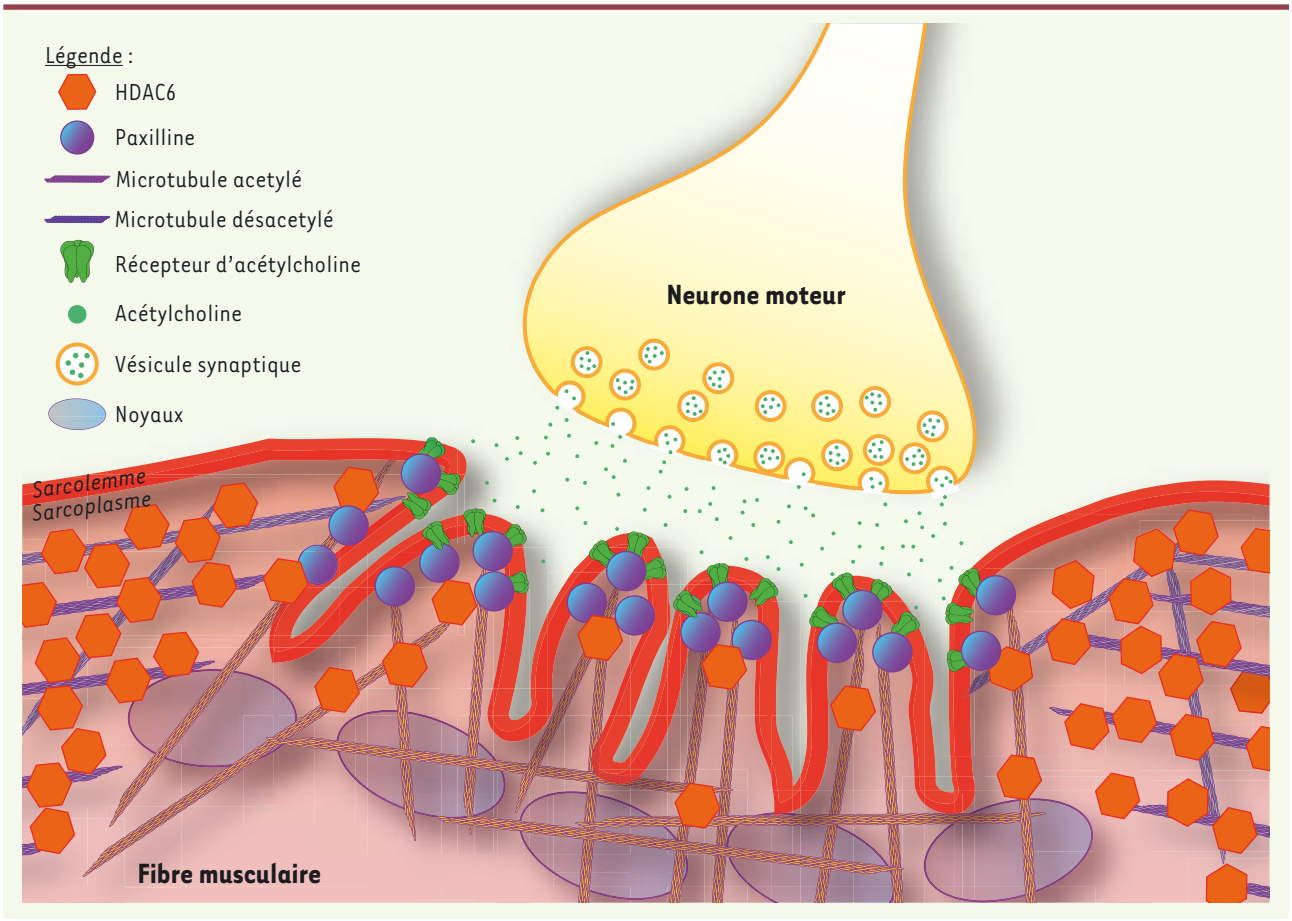


Figure 2. ***Organisation schématique d'une JNM.*** Inhibiteur endogène de HDAC6 (en orange), la paxilline (en bleu/violet) colocalise parfaitement avec les RAChs (en vert) au niveau des domaines synaptiques. La présence de la paxilline induit une diminution de l'activité de HDAC6 qui est suivie d'une hyperacétylation du réseau de microtubules (barres en violet). Il en résulte qu'à l'emplacement des RAChs, les microtubules sont stabilisés, ce qui favorise l'acheminement des RAChs et permet la formation d'une jonction neuromusculaire mature. À l'inverse, HDAC6 s'accumule aux JNM, seulement avec une distribution plus large que les RAChs. En absence de paxilline, HDAC6 peut davantage désacétyler les microtubules (barres bleu foncé).

microtubules de la jonction neuromusculaire. Il n'en est rien grâce à la présence de la paxilline, un inhibiteur endogène de HDAC6. À la JNM, la paxilline est parfaitement colocalisée avec le RACh alors que HDAC6 est distribuée de façon plus large (*Figure 2*). Il en résulte qu'à l'emplacement du RACh, HDAC6 est inhibée et que les microtubules sont acétylés, alors qu'ailleurs HDAC6 est active et désacétyle les microtubules. Ceci permet de créer un réseau de microtubules stables dirigés directement vers les molécules de RACh présentes dans la membrane en face des zones de libération de l'acétylcholine, tout en déstabilisant les microtubules qui ne sont pas dirigés vers ces zones.

HDAC6 étant impliquée dans la dégradation des protéines au cours de l'atrophie musculaire [12] et dans la stabilisation des JNM [24], nous avons traité avec la tubastatine A des souris modèles de la myopathie de Duchenne dans lesquelles on observe une atrophie des fibres musculaires et une fragmentation des JNM. Les souris injectées avec la tubastatine A pendant un mois montrent une réelle amélioration de la masse et de la fonction musculaire, ainsi qu'une réduction significative de la fragmentation des JNM. L'inhibition de HDAC6 s'avère donc être une nouvelle stratégie thérapeutique à explorer dans les myopathies [25].

Conclusion

Les microtubules étant au cœur de la vie de toutes les cellules, il n'est pas étonnant que l'inhibition de HDAC6 ait un impact dans une grande diversité de situations pathologiques. D'autant que nos travaux ont récemment montré que HDAC6 régule la signalisation du TGF-β en désacétylant le facteur Smad3. Cette nouvelle cible biologique de HDAC6 donne un éclairage nouveau sur les effets bénéfiques de l'inhibition de HDAC6 dans les maladies neuromusculaires, les cancers et les maladies inflammatoires.

La grande diversité de pathologies dans lesquelles l'inhibition de HDAC6 semble avoir un effet bénéfique interpelle et il ne faudrait pas voir les inhibiteurs de HDAC6 comme une panacée. HDAC6 apparaît de plus en plus comme une protéine modulatrice de processus biologiques divers et il est probable que l'utilisation clinique des inhibiteurs de HDAC6 s'avère surtout intéressante pour potentialiser l'action d'autres molécules thérapeutiques, comme ce que les études cliniques déjà réalisées suggèrent. ◊

SUMMARY

HDAC6, a very specific deacetylase with a potential therapeutic role

The cytoplasmic histone deacetylase 6 (HDAC6) is defined today as a new key player in the treatment of many diseases. Overexpression of HDAC6 was observed in a variety of diseases. Over the past ten years, plenty of new selective inhibitors of HDAC6 activity have been synthesized and characterized. Many studies have shown the high efficiency and beneficial effects of HDAC6 inhibitors in many diseases such as cancers, neurodegenerative, inflammatory, or neuromuscular diseases. The mechanisms of HDAC6 action that explain the benefit of its inhibition in various pathologies are still unknown. We have recently shown that HDAC6, via the regulation of the microtubule network, plays a role at the level of neuromuscular junctions by controlling acetylcholine receptor delivery. ◊

REMERCIEMENTS

Alexis Osseni remercie la SFM pour l'attribution du prix Impulsion 2021 pour l'ensemble de ses travaux de recherche, ainsi que l'AFM-Téléthon, l'Inserm, le CNRS, l'UCBL1 et les HCL qui soutiennent activement ses recherches.

LIENS D'INTÉRÊT

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

RÉFÉRENCES

1. Hook SS, Orian A, Cowley SM, *et al.* Histone deacetylase 6 binds polyubiquitin through its zinc finger (PAZ domain) and copurifies with deubiquitinating enzymes. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002 ; 99 : 13425-13430.
2. Seigneurin-Berny D, Verdel A, Curtet S, *et al.* Identification of components of the murine histone deacetylase 6 complex: link between acetylation and ubiquitination signaling pathways. *Mol Cell Biol* 2001 ; 21 : 8035-8044.
3. Boyault C, Zhang Y, Fritah S, *et al.* HDAC6 controls major cell response pathways to cytotoxic accumulation of protein aggregates. *Genes Dev* 2007 ; 21 : 2172-2181.
4. Hubbert C, Guardiola A, Shao R, *et al.* HDAC6 is a microtubule-associated deacetylase. *Nature* 2002 ; 417 : 455-458.
5. Janke C, Bulinski JC. Post-translational regulation of the microtubule cytoskeleton: mechanisms and functions. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2011 ; 12 : 773-786.
6. Kovacs JJ, Murphy PJM, Gaillard S, *et al.* HDAC6 regulates Hsp90 acetylation and chaperone-dependent activation of glucocorticoid receptor. *Mol Cell* 2005 ; 18 : 601-607.
7. Bettica P, Petrini S, D'Oria V, *et al.* Histological effects of givinostat in boys with Duchenne muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord* 2016 ; 26 : 643-649.
8. Consalvi S, Mozzetta C, Bettica P, *et al.* Preclinical studies in the mdx mouse model of duchenne muscular dystrophy with the histone deacetylase inhibitor givinostat. *Mol Med* 2013 ; 19 : 79-87.
9. Minetti GC, Colussi C, Adami R, *et al.* Functional and morphological recovery of dystrophic muscles in mice treated with deacetylase inhibitors. *Nat Med* 2006 ; 12 : 1147-1150.
10. Liu H, Yazdani A, Murray LM, *et al.* The Smn-independent beneficial effects of trichostatin A on an intermediate mouse model of spinal muscular atrophy. *PLoS One* 2014 ; 9 : e101225.
11. Zhang Y, Kwon S, Yamaguchi T, *et al.* Mice lacking histone deacetylase 6 have hyperacetylated tubulin but are viable and develop normally. *Mol Cell Biol* 2008 ; 28 : 1688-1701.
12. Ratti F, Ramond F, Moncollin V, *et al.* Histone deacetylase 6 is a FoxO transcription factor-dependent effector in skeletal muscle atrophy. *J Biol Chem* 2015 ; 290 : 4215-4224.
13. Haggarty SJ, Koeller KM, Wong JC, *et al.* Domain-selective small-molecule inhibitor of histone deacetylase 6 (HDAC6)-mediated tubulin deacetylation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003 ; 100 : 4389-4394.
14. Butler KV, Kalin J, Brochier C, *et al.* Rational design and simple chemistry yield a superior, neuroprotective HDAC6 inhibitor, tubastatin A. *J Am Chem Soc* 2010 ; 132 : 10842-10846.
15. Ydewalle C d', Krishnan J, Chiheb DM, *et al.* HDAC6 inhibitors reverse axonal loss in a mouse model of mutant HSPB1-induced Charcot-Marie-Tooth disease. *Nat Med* 2011 ; 17 : 968-974.
16. Amengual JE, Lue JK, Ma H, *et al.* First-in-Class Selective HDAC6 Inhibitor (ACY-1215) Has a Highly Favorable Safety Profile in Patients with Relapsed and Refractory Lymphoma. *Oncologist* 2021 ; 26 : 184-e366.
17. Ota S, Zhou ZQ, Romero MP, *et al.* HDAC6 deficiency or inhibition blocks FGFR3 accumulation and improves bone growth in a model of achondroplasia. *Hum Mol Genet* 2016 ; 25 : 4227-4243.
18. Vishwakarma S, Iyer LR, Muley M, *et al.* Tubastatin, a selective histone deacetylase 6 inhibitor shows anti-inflammatory and anti-rheumatic effects. *Int Immunopharmacol* 2013 ; 16 : 72-78.
19. Taes I, Timmers M, Hersmus N, *et al.* Hdac6 deletion delays disease progression in the SOD1G93A mouse model of ALS. *Hum Mol Genet* 2013 ; 22 : 1783-1790.
20. Mo Z, Zhao X, Liu H, *et al.* Aberrant GlyRS-HDAC6 interaction linked to axonal transport deficits in Charcot-Marie-Tooth neuropathy. *Nat Commun* 2018 ; 9 : 1007.
21. Ralston E, Lu Z, Ploug T. The organization of the Golgi complex and microtubules in skeletal muscle is fiber type-dependent. *J Neurosci* 1999 ; 19 : 10694-10705.
22. Jasmin BJ, Changeux JP, Cartaud J. Compartmentalization of cold-stable and acetylated microtubules in the subsynaptic domain of chick skeletal muscle fibre. *Nature* 1990 ; 344 : 673-675.
23. Schmidt N, Basu S, Sladecek S, *et al.* Agrin regulates CLASP2-mediated capture of microtubules at the neuromuscular junction synaptic membrane. *J Cell Biol* 2012 ; 198 : 421-437.
24. Osseni A, Ravel-Chapuis A, Thomas JL, *et al.* HDAC6 regulates microtubule stability and clustering of AChRs at neuromuscular junctions. *J Cell Biol* 2020 ; 219.
25. Osseni A, Ravel-Chapuis A, Scionti I, *et al.* Pharmacological inhibition of HDAC6 downregulates TGF-β via Smad2/3 acetylation and improves dystrophin-deficient muscles. 2022 ; 2022 ; 13 : 7108.

TIRÉS À PART

A. Osseni

Tarifs d'abonnement *m/s* - 2022

Abonnez-vous à *médecine/sciences*

> Grâce à *m/s*, vivez en direct les progrès des sciences biologiques et médicales

Abonnez-vous sur www.medecinesciences.org