Actualités à propos de la recherche sur la maladie de Huntington. Expliqué simplement. Écrit par des scientifiques. Pour la communauté mondiale HD.

Doigt d'honneur à la maladie de Huntington ? Deux équipes rapportent le succès des médicaments à doigts de zinc chez les cellules et les souris.

Succès chez les cellules et souris MH pour les médicaments à doigts de zinc, réduisant la production de la protéine

Par Dr Ed Wild le 21 novembre 2012
Edité par Dr Jeff Carroll; Traduit par Michelle Delabye & Dominique Czaplinski
Initialement publié le 1 novembre 2012

Concevoir des médicaments indiquant aux cellules de produire moins de protéine huntingtine mutée nocive est l'une des approches les plus prometteuses pour le traitement de la maladie de Huntington. Jusqu'à présent, la plupart des tentatives pour réduire la huntingtine a été d'essayer de 'viser le messager' plutôt que de s'attaquer à la source du message – l'ADN lui-même. Maintenant, deux rapports indépendants portant sur le succès chez les souris MH ont donné une impulsion aux médicaments 'à doigts de zinc' – lesquels interagissent directement avec le gène MH lui-même. Il est encore très tôt pour cette nouvelle technologie : que savons-nous, et quels défis sont à venir ?

Diable, que sont les doigts de zinc ?

Le zinc est un métal brillant que l'on trouve dans les pièces de monnaie en argent, les batteries et la peinture blanche. Mais, notre propre organisme utilise le zinc à des fins intéressantes - que les chercheurs espèrent

détourner, afin de combattre la maladie de Huntington. Il s'avère que le zinc est d'une importance capitale pour permettre aux cellules de contrôler les niveaux d'activité des différents gènes dans notre ADN.

Rappelez-vous qu'un gène est un ensemble d'instructions, orthographié en utilisant les ‘lettres’ chimiques A, C, G et T. Chaque gène a une séquence différente de lettres, et les cellules utilisent des protéines contenant du zinc pour aider à contrôler chacun des gènes en fonction de leur propre séquence de lettres.

Les doigts de zinc peuvent être conçus pour se lier à n'importe quelle séquence d'ADN que nous voulons. Cependant, ils ne ressemblent pas vraiment à une main robotisée.

Lorsque le zinc se lie avec une protéine de gène-contrôlant, cela forme des ‘protéines à doigts de zinc’ - appelées ainsi car elles peuvent se glisser dans une rainure étroite entre deux brins d'ADN et toucher la séquence pour laquelle elles ont été fabriquées.

Un seul doigt de zinc peut chatouiller trois des quelconques lettres, en fonction de la disposition du zinc et des morceaux de protéines qui le composent. Ainsi, un doigt de zinc pourrait se lier à la séquence ‘ATG’, alors qu'un autre pourrait le faire pour ‘CAG’

Le point passionnant est que les doigts de zinc peuvent être liés ensemble en séquence. Joignez les deux ensemble, et vous finirez avec une molécule qui se lie à une séquence de six lettres, ATG-CAG.

Créateurs de doigts

Après des décennies de travaux de décodage et de compréhension portant sur le fonctionnement de l'ADN et de nos gènes, les scientifiques peuvent désormais créer des doigts de zinc synthétiques, conçus pour se lier à n'importe quelle séquence d'ADN souhaitée.

Qui plus est, ces molécules à doigts de zinc synthétiques peuvent être tordues et empaquetées avec d'autres médicaments, pour produire des outils polyvalents de liaison à l'ADN pouvant se lier, couper, coller et bloquer.

Parce que la maladie de Huntington est causée par un seul gène défectueux, celle-ci est une bonne candidate pour la recherche portant sur les médicaments à doigts de zinc.

La maladie de Huntington survient lorsqu'une personne a une faute d'orthographe dans le gène indiquant aux cellules comment produire une protéine particulière - appelée huntingtine. Lorsqu'une personne a trop de CAGs dans une rangée près de l'extrémité du gène huntingtin, une dangereuse forme mutée de la protéine est produite sur la base des instructions contenues dans le gène.

Bloquer le gène MH à sa source

Deux groupes de chercheurs - une équipe universitaire de Barcelone (Espagne) et une compagnie biotech de Californie, Sangamo - viennent d'annoncer des expériences réussies, utilisant des médicaments à doigts de zinc ciblant le gène de la maladie de Huntington.

Les résultats de l'équipe espagnole ont été récemment publiés dans la revue PNAS. Les résultats des recherches de Sangamo ont été présentés à la réunion récente de la Société des Neurosciences qui s'est tenue à la Nouvelle Orléans, où HDbuzz était présent.

Les deux équipes ont conçu des molécules à doigts de zinc qui pourraient se lier à une ‘séquence CAG’ du gène huntingtin, et indiquer aux cellules de ne pas lire le gène.

Des séries de doigts de zinc ont été choisies et affinées pour tenter de les faire se lier le plus possible aux séquences de CAG nocivement longues sans qu'elles se lient aux séquences normalement longues. L'équipe espagnole appelle cette approche ‘le ruban à mesurer moléculaire’.

Après un peu de bricolage chimique, chaque équipe a ensuite testé ses meilleures recettes candidates de doigts de zinc dans des cellules cultivées dans une boîte de pétri.

Utilisation du virus

Malheureusement, les scientifiques ne sauraient concevoir et fabriquer un médicament à doigts de zinc et l'injecter dans les cellules, ou l'insérer dans un comprimé. Etant des protéines, les médicaments à doigts de zinc sont grands, complexes et fragiles. En cas d'ingestion sous forme de comprimé, le médicament pourrait être décomposé par le système digestif.

> « Dès lors qu'un doigt de zinc a ciblé une séquence d'ADN particulière, beaucoup de choses passionnantes sont théoriquement possibles. »

Même administré en injection dans le sang, la protéine à doigts de zinc pourrait ne pas atteindre le cerveau, et encore moins aller aussi loin que le noyau de nos neurones, là où elle doit être pour agir.

Pour résoudre ce problème, les chercheurs peuvent utiliser des virus pour faire de l'auto-stop jusqu'au noyau des cellules.

Après avoir choisi la série de protéines à doigts de zinc souhaitée, il est assez simple de concevoir une séquence d'ADN qui indiquera aux cellules de produire la bonne protéine. Cette séquence d'ADN peut ensuite être insérée dans des particules d'un virus, appelé AAV, qui est inoffensif mais capable d'infecter les neurones.

Lorsque le virus rencontre une cellule appropriée, il injecte son cargo d'ADN dans la cellule, transformant la cellule en une usine de fabrication de médicaments à doigts de zinc !

Test dans les cellules

L'équipe espagnole a perfectionné ses meilleurs candidats à doigts de zinc dans plusieurs types différents de cellules génétiquement modifiées et dans des cellules en culture issues de la peau de patients MH. Les chercheurs de Sangamo ont également utilisé ces cellules de patients MH, ainsi que des cellules du cerveau de modèles murins MH.

Les médicaments à doigts de zinc des deux équipes ont fait leur travail de réduction de l'activité des gènes contenant des séquences longues de CAG.

Les effets hors-cible

Il existe un éventuel problème ici. Le gène huntingtin n'est pas le seul à avoir une longue séquence CAG - beaucoup d'autres gènes l'ont aussi. Ainsi, un médicament qui cible les séquences CAG pourrait également désactiver ces gènes, ce qui pourrait s'avérer plus néfaste que bénéfique.

La particularité du gène huntingtin pourrait être utile lorsqu'il s'agira d'éviter ces ‘effets hors-cible’. La séquence CAG dans le gène huntingtin se trouve être très proche de l'extrémité du gène, là où les effets des médicaments à doigts de zinc agissent plus fortement.

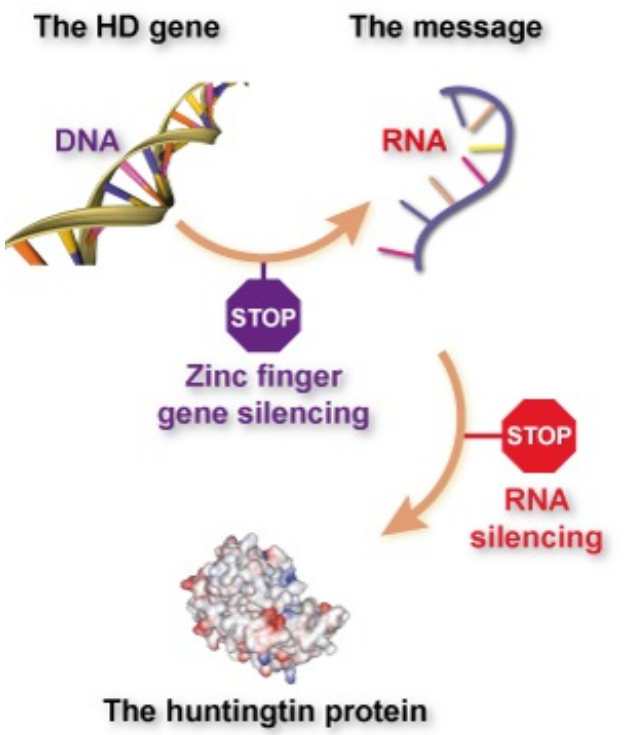
Les deux groupes de chercheurs ont pris des mesures pour voir si d'autres gènes ont été affectés par le médicament à doigts de zinc et ont constaté des résultats qui ont été grandement rassurants. Tous les effets ont été faibles, par rapport à l'action souhaitée sur le gène huntingtin muté.

En avant les souris !

L'équipe espagnole, laquelle est plus avancée dans ses travaux, est passée au niveau suivant en testant leur meilleur candidat à doigts de zinc sur un modèle murin de la maladie de Huntington.

Ils ont effectué sur les souris une seule injection dans le cerveau, contenant des particules virales emballées avec des instructions ADN, constituant le médicament à doigts de zinc.

L'activité du gène huntingtin muté a été réduite d'environ 50% dans le cerveau, à proximité du site d'injection. L'apparition de tâches sur la protéine huntingtine mutée a, également, été réduite d'environ 40%. Il n'y avait aucune preuve d'effets nocifs, comme la perte de poids, mais l'étude était trop petite pour savoir si le médicament à doigts de zinc a amélioré les symptômes.



La différence entre le doigt de zinc et le ‘traditionnel’ ARN ciblé dans le silençage génique a été expliqué. Les doigts de zinc empêchent l’ARN d’être fabriqué en se liant à l’ADN, alors que les techniques de silençage, comme l’ARN interférent (ARNi) ou les oligonucleotides antisens, empêchent la protéine d’être fabriquée en liant ceux-ci à l’ARN.

Attendez une minute - N'est-ce pas, justement, le silençage génique ?

Si ce que vous avez lu ici au sujet de la technologie des doigts de zinc vous rappelle des méthodes de ‘silençage génique’ ou de ‘diminution de la huntingtine’ pour le traitement de la maladie de Huntington, offrez-vous une médaille d'or. Ce que ces groupes de chercheurs tentent essentiellement de faire est le ‘silençage génique’, avec une entorse - ils ont visé directement l'ADN, plutôt que de cibler une ‘molécule messager’ appelée ARN.

Jusqu'à présent, la plupart des tentatives pour réduire la production de huntingtine ont été concentrées sur la molécule message ARN, car il est plus facile de concevoir des médicaments qui ciblent l'ARN plutôt que l'ADN. L'ARN circule autour des cellules dans un seul brin, alors que l'ADN est caché dans le noyau de nos cellules. Qui plus est, les médicaments de silençage ARN existent depuis longtemps et certains n'ont pas besoin d'être emballés dans des particules virales.

Dans la mesure où les médicaments de silençage génique, basés sur l'ARN, ont jusqu'à présent été couronnés de succès, pourquoi s'embêter avec un défi plus grand, celui de cibler l'ADN du gène huntingtin lui-même, notamment si cela signifie de traiter avec des particules virales et, de gros et fragiles médicaments faits de protéines ? C'est une bonne question, et il y a trois réponses principales.

La première consiste à aller à la racine de la maladie de Huntington. Nous savons avec certitude que la mutation dans le gène huntingtin est responsable de la MH. S'attaquer à l'ADN avec les doigts de zinc signifie cibler la cause connue de la maladie. Bien que l'ARN soit une étape essentielle dans la production de la protéine mutée, c'est seulement une étape en moins avant l'obstacle final. Les amateurs de doigts de zinc pensent que ça vaut la peine d'essayer de surmonter les obstacles supplémentaires de développement de médicaments ciblant l'ADN, car il est possible que le résultat final puisse être plus sûr et plus efficace.

La seconde réponse concerne l'ARN. Traditionnellement, les biologistes ont supposé que l'ARN ne faisait pas volontairement des choses bénéfiques ou nuisibles - il se trouve tout simplement être porteur d'une information et lu par la machinerie cellulaire. Cependant, nous en savons plus maintenant et il existe plusieurs maladies génétiques où l'ARN est directement toxique pour les cellules, et n'est pas simplement porteur d'un message nuisible.

Alors que tout le monde est d'accord sur le fait que la protéine huntingtine mutée est la principale responsable de la maladie de Huntington, certains chercheurs pensent que l'ARN huntingtin pourrait être une source supplémentaire de lésions. D'autres sont en désaccord, mais si l'ARN peut être nocif, il semble idéal d'éviter qu'il ne soit produit, plutôt que de se débarrasser de lui par la suite.

La dernière raison est d'aller au-delà du silençage. Les doigts de zinc ont d'autres fonctions que la réduction de l'activité du gène. Dès qu'un doigt de zinc a ciblé une séquence particulière d'ADN, beaucoup de choses passionnantes sont théoriquement possibles.

En se projetant dans l'avenir, il est possible que les doigts de zinc deviennent des ciseaux moléculaires et se lient au gène MH muté et coupent les répétitions CAG indésirables. C'est ce que l'on appelle l'édition du génome et c'est l'une des approches que Sangamo et d'autres sont intéressés à poursuivre.

Les bons côtés, les inconvénients

La plupart des chercheurs avec qui nous avons parlé ont dit que les doigts de zinc sont ‘assez cools’ en tant que moyen pour le traitement de la maladie de Huntington, et nous sommes enclins à l'approuver. Combattre la MH au niveau de l'ADN, l'ultime cause du problème, est certainement quelque chose que nous pourrions tenter, et nous sommes contents que les progrès aient été reportés indépendamment par deux groupes de chercheurs après seulement une courte période.

Il est important de garder à l'esprit que cela prendra beaucoup de temps pour perfectionner ces techniques, lesquelles sont encore au début du pipeline de développement de médicaments - et des choses, comme l'édition du génome, prendront des décennies à se concrétiser pour les patients MH.

En attendant, tout le monde dans le cadre de la MH demeure enthousiaste s'agissant des efforts en cours à travers le monde pour diminuer les taux huntingtin en ciblant l'ARN. Ces techniques sont beaucoup plus avancées, et pourraient être très bientôt soumises à des essais humains.

Le Dr Carroll, qui a édité l'article, a entrepris auparavant des recherches sur le silençage du gène de la maladie de Huntington par ciblage de l'ARN et il est nommé dans un brevet associé. L'article a été rédigé sans son apport, et ses recherches et publications ne sont pas présentées directement dans l'article. Son édition de l'article pour l'exactitude scientifique n'a pas changé son contenu ou son équilibre. Pour plus d'informations sur notre politique d'information voir notre FAQ ...

Glossaire

Protéine huntingtine La protéine produite par le gène MH.
silençage génique Une approche pour traiter la MH, utilisant des molécules ciblant les cellules pour leur intimer de ne pas produire la protéine huntingtine nuisible
Noyau Une partie de la cellule qui contient les gènes (ADN)
ARN Chimique proche de l'ADN, il est le support/message intermédiaire des gènes que les cellules utilisent pour fabriquer les protéines.

© HDBuzz 2011-2015. Le contenu de HDBuzz est libre d´être partagé, sous la licence Creative Commons Attribution-ShareAlike 3.0 Unported License.
HDBuzz n'est pas une source de conseils médicaux. Pour plus d'informations, visitez le site web site_address hdbuzz.net
Cré le 2 octobre 2015 — Téléchargé à partir de http://fr.hdbuzz.net/103