

Des relations génétiques entre les différentes maladies neurodégénératives?

De récentes découvertes dans le domaine de la génétique suggèrent des relations entre une maladie à polyQ et la SLA..



Par Dr Jeff Carroll | 29 juin 2011 | Edité par Dr Ed Wild

Traduit par Nicolas Casadei | Initialement publié le 1 décembre 2010

Un groupe de chercheurs travaillant sur la sclérose latérale amyotrophique (SLA) (maladie de Lou Gehrig) sur des levures ont trouvé de façon fortuite un lien génétique entre la SLA et l'ataxie spinocérébelleuse (ASC) une maladie proche génétiquement de la maladie de Huntington (MH). Ces nouveaux liens entre ces maladies sont une source d'inspiration totalement nouvelle concernant le traitement de la MH.

Qu'est-ce qu'une maladie à polyQ?

La MH fait partie d'une famille de pathologies liée à une mutation dans l'ADN des patients. L'ADN peut être considéré comme une recette constituée d'un alphabet simplifié contenant uniquement quatre lettres (A, C, G et T). Dans l'ADN, ces lettres sont appelées "bases".



Les maladies neurodégénératives sont plus connectées que l'on ne peut croire

La mutation entraînant la MH est une séquence anormalement longue de C-A-G dans l'ADN dans la recette de la protéine huntingtine.

Les protéines sont les molécules qui permettent à une cellule de fonctionner. Ces protéines, tout comme l'ADN, sont des chaînes de molécules qui peuvent être représentées par des lettres, mais leurs alphabets et plus complexe (22 lettres). Une de ces lettres est la glutamine, dont l'abréviation est Q, et une expansion de la séquence CAG dans l'ADN codant la protéine huntingtin va

provoquer un nombre anormalement trop important de glutamine au début de la protéine. C'est parce que la MH est conséquence d'une augmentation du nombre de glutamine que les scientifiques la classe comme une maladie à polyglutamine, ou polyQ.

Il existe neuf maladies à polyQ, chacune est liée à une expansion de CAG mais de différent gènes. Toutes ces maladies résultent en une perte de neurones, mais sont toutes différentes les une des autres. C'est pourquoi elles induisent une pathologie dans des région cérébrale différentes, induisant ainsi des symptômes différents.

Six de ces maladies sont appelées ataxie spinocérébelleuse (ASC) car les neurones touchés se situe dans le cervelet et la moelle épinière. Ces maladies produisent une perturbation de la coordination des mouvements, ou ataxie.

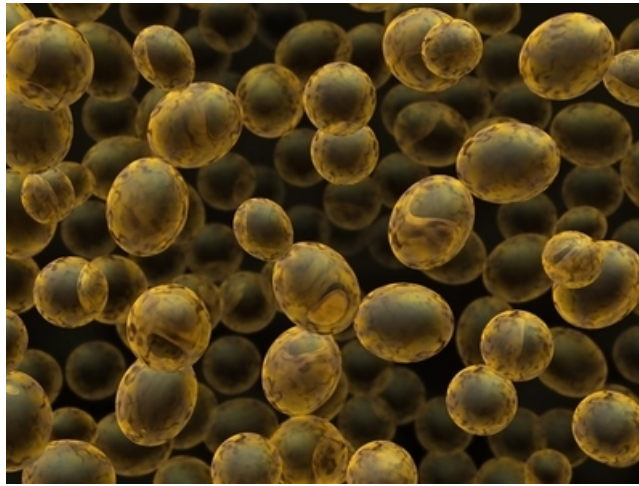
Les maladies neurodégénératives les plus répandues comme la maladie de Alzheimer ou de Parkinson ou SLA (maladie de Lou Gehrig) ne sont pas normalement pas liées à une mutation de l'ADN. Il n'est normalement impossible de prédire quelle personne contractera ces maladies, même si certaines combinaison génétiques et environnementale peuvent favoriser ces maladies. La compréhension de ces facteurs sont sûrement la clef pour trouver de nouveaux traitements, ou tout du moins, mieux comprendre les mécanismes de ces maladies.

Un lien entre ASC2 et SLA?

Un groupe de scientifique dirigé par Aaron Gitler à l'université de Pennsylvanie à découvert un facteur génétique qui influencerait la mort neuronal dans la SLA. En utilisant des levures afin de reproduire cette maladie, ils ont ainsi pu analyser plus de 5000 gène anormaux afin d'analyser une carte génétique du processus de mort des neurones. En réalisant cette étude, ils ont été surpris de découvrir que le gène ataxin-2 était nocif pour le modèle de levures de SLA, en interagissant directement avec la protéine principalement reliée à la SLA (TDP-43).

Pour revenir sur la MH, comme le gène ataxin-2 peut lui aussi développé une expansion de CAG et ainsi entraîner une maladie polyQ nommée ataxie spinocérébelleuse (ASC2). Le lien entre SLA et ASC2 et ainsi une brique complémentaire à la compréhension de la MH.

De plus, des expériences complémentaires dans des cellules ont montré une interaction physique entre les protéines TDP-43 et ASC2. Sachant que ces expériences ont été réalisée chez la levure, il reste maintenant à savoir si cette découverte est applicable à l'homme.



L'utilisation de modèle simple comme les levures permettent aux scientifiques de tester des milliers de gènes et leurs effets dans une maladie

Allèles intermédiaires

Dans la MH, la longueur de répétition de CAG est un facteur influençant l'âge d'apparition de la maladie. Plus de 36 répétition de CAG dans le gène codant huntingtine engendrera fatalement les symptômes de la MH. De plus, un nombre de répétitions de CAG élevé entraînera un âge d'apparition des symptômes faible.

Il est intéressant de noter que si chez un individu le nombre de répétition de CAG dans huntingtine est compris entre 27 et 35, cette situation nommée allèle intermédiaire, n'engendrera aucun symptôme, et cela même si le nombre de répétition est plus élevé que la moyenne (environ 17 répétitions).

De même dans ASC2, il existe une corrélation entre la longueur de répétition et l'âge d'apparition des premiers symptômes. La plupart des personnes qui possèdent une répétition de 22 CAG dans ataxin-2, tandis que les patients eux en possèdent plus de 34. Et de même, un nombre de répétition entre 24 et 34 est considéré comme intermédiaire.

En s'intéressant à une hypothétique la longueur de CAG dans ataxin-2 qui redrait les levures imitant ASC2 malades, les scientifiques ont pu déterminer la présence d'une limite entraînant la pathologie. Cette découverte remet en cause le lien entre le nombre de répétition de CAG dans ataxin-2 et SLA chez l'homme.

Puis ils ont mesuré le nombre de répétition de CAG dans le gène codant ataxin-2 chez les patients atteints de SLA, mais aucun des patients ne possédait les symptômes de ASC2. La surprise fut de découvrir que le nombre de répétitions intermédiaires de CAG dans ataxin-2 soit plus importante chez les patients de SLA, suggérant que la longueur de répétition de CAG dans le gène ataxin-2 est un puissant facteur de risque de SLA. Pour l'instant, les détails de ce lien restent incompris, mais il suggère que des connections entre les pathologies qui était pour l'instant insoupçonné.

Importance de cette découverte?

Les auteurs **ne croyant pas** à une connection commune entre le nombre de connections entre le nombre de répétition de CAG dans la MH et SLA. Mais ils ont montrés une conection inattendu entre différentes maladie neurologiques en utilisant un modèle simpliste de levures. Ces connections sont une nouvelle cible que les scientifiques pourront utiliser afin de comprendre ce qui procure la progression dramatique de ces maladies. Trouver le lien entre ces maladies pourrait nous permettre d'utiliser des thérapies découvertes pour soigner une maladie dans le cadre d' une autre pathologie.

Les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêt [Pour plus d'informations sur notre politique d'information voir notre FAQ ...](#)

GLOSSAIRE

Protéine huntingtine La protéine produite par le gène MH.

Glutamine Bloc de construction d'acides aminés qui se répète trop souvent au début de la protéine huntingtine mutante

© HDBuzz 2011-2018. 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](http://hdbuzz.net)

Cré le 19 juillet 2018 — Téléchargé à partir de <https://fr.hdbuzz.net/011>

Certains textes sur cette page n'ont pas encore été traduits. Ils sont affichés ci-dessous dans leurs langues originales. Nous travaillons pour traduire tout le contenu dès que possible.