

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

## Repliement de protéines: un médicament améliore les symptômes de la MH... mais seulement temporairement



Un médicament activant un mécanisme de défense cellulaire ralentit la progression de la MH chez la souris

Par Dr Ed Wild le 1 décembre 2011

Edité par Dr Jeff Carroll; Traduit par Nicolas Casadei

Initialement publié le 23 août 2011

*La réponse au choc thermique est une stratégie défensive qui permet aux protéines de rester en bonne forme malgré une période de stress. Des chercheurs britanniques ont montré que l'activation de la réponse au choc thermique est positive pour des souris modèle de la MH - mais l'effet n'est pas définitif à cause des autres effets de la mutation provoquant la MH. À présent, l'axe majeur est la façon d'accentuer cet effet.*

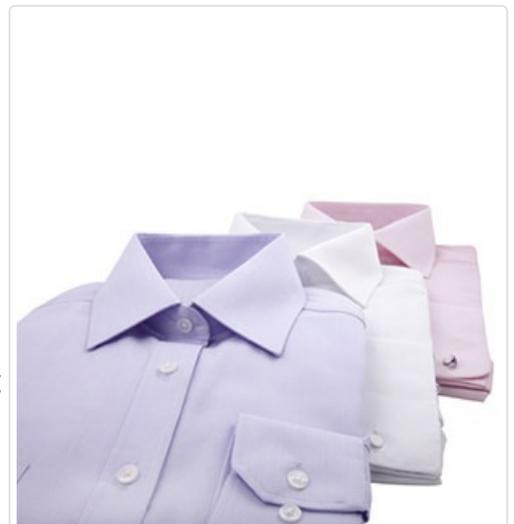
### Le repliement de protéines et protéines chaperonnes

Imaginez que vous avez une centaine de chemises à plier soigneusement. Si vous jetez le tout par terre, il ya fort à parier qu'aucune des chemises finira pliée comment vous le désirez. Il va falloir les plier et finalement les ranger dans un tiroir.

De même pour les protéines - des machines moléculaires exécutent des tâches spécialisées de pliage dans les cellules. Quand une protéine est synthétisée, elle ressemble à un collier de perles. C'est seulement lorsque ce collier se replie en une forme particulière que la protéine pourra être utile.

Pour une protéine, la forme est très importante. C'est la forme d'une protéine qui détermine ce qu'elle peut et ne peut pas faire. Même des altérations minuscules de la forme d'une protéine peuvent l'empêcher d'achever la tâche.

Mais comme des chemises, les protéines ne sont pas fabriquées pré-pliées. Les cellules utilisent un réseau de machines appelées protéines chaperonnes, et dont la tâche est de s'assurer que les autres protéines possèdent une forme correcte. Ces accompagnateurs peuvent également parfaitement re-plier les protéines qui ont été déplié pour une raison quelconque.



Les chemises ne peuvent se plier par magie, il en va de même pour les protéines. Des protéines chaperon aident les protéines à adopter la bonne configuration

Un peu comme une maman robot qui resterait près de votre chambre, prêt à soigneusement plier toutes vos chemises.

## Pliage et maladie de Huntington

Une des choses les plus frappantes lorsque vous regardez dans un microscope un cerveau affecté par la maladie de Huntington, est la présence d'amas de protéines appelés agrégats. Ces amas sont constitués de plusieurs protéines, dont la protéine huntingtine mutante, causant la maladie. Ces agrégats sont la preuve d'un dysfonctionnement majeur du repliement des protéines dans la maladie.

Le problème de repliement des protéines dans la MH n'est pas directement lié à la huntingtine mutante. Mais la huntingtine mutée provoque un chaos généralisé, interférant avec le repliement d'autres protéines et même désactivant les chaperonnes dont la tâche est de protéger les protéines.

Le problème est que les cellules possédant la mutation présente dans la maladie de Huntington présentent des problèmes généralisés de repliement de protéines, ce qui les rendent malades.

## Renforcer l'armée des chaperonnes

Naturellement, les chercheurs se demandent s'il est possible de renforcer l'armée de protéines chaperons qui protège des problèmes de pliage.

C'est en travaillant sur des cellules en laboratoire et sur des drosophiles, que les chercheurs ont obtenus les premiers résultats suggérant la validité de cette hypothèse. Aussi bien des expérimentations génétiques que des expérimentations pharmacologiques prouvent que l'activation des accompagnateurs améliore la santé des cellules possédant la protéine toxique de la MH.

La prochaine étape est d'essayer d'augmenter la fonction des protéines chaperons chez un mammifère, avec un cerveau plus complexe. C'est ce que le professeur Gill Bates et son équipe au King College de Londres a réalisé, et les résultats viennent d'être publiés dans "Journal of Clinical Investigation"

« Même si l'effet n'a pas duré, le succès précoce de ce médicament représente une bonne avancée »

## La réponse au choc thermique

Plutôt que de cibler seulement une protéine chaperon, l'équipe de Bates pensé que la maladie de Huntington provoque des problèmes répandus pliage, donc une approche activant plusieurs chaperons pourrait être plus efficace.

En fait, nos cellules sont dotées d'un " mode de défense " spécial qu'elles peuvent activer sous la menace. Ce mécanisme est nommé réponse au choc thermique, car il a été découvert dans les cellules exposées à une chaleur excessive. Mais un stress ou un danger de toutes sortes

peuvent activer la réponse au choc thermique. Quand ce mécanisme est activé, des gènes sont eux aussi activés et pousse la cellule à produire plus de chaperons de plusieurs sortes, ce qui aide à stabiliser et à réparer les protéines.

Le maître de cette réponse au choc thermique est appelé HSF1. HSF1 est un facteur de transcription - c'est-à-dire une protéine contrôlant la façon dont certains gènes sont activés. Un gène est un ensemble d'instructions pour fabriquer une protéine, et quand un gène est plus activé, la cellule produit plus de quantité de cette protéine.

## Ça marche ... mais pour un temps limité

L'équipe du professeur Bates a utilisé un médicament appelé HSP990 pour déclencher HSF1 et activer la réponse au choc thermique chez le modèle de souris MH.

Initialement, les résultats sont très encourageants. Le contrôle des mouvements de souris MH se détériore progressivement, par rapport aux souris qui n'ont pas un gène anormal. Après quatre semaines traitées avec le médicament, les souris traitées restent en moins bonne santé que des souris saines, mais une amélioration est notable face aux souris n'ayant pas été traitées.

Des mesures des niveaux de la protéine huntingtine mutante et les accompagnateurs dans les cerveaux des souris traitées ont montré que des améliorations : les chaperons sont activés et huntingtine mutante est moins agrégée dans les cellules.

Cependant, les effets de la drogue semblent diminuer au cours du temps. Après huit semaines de traitement, les souris traitées par le médicament ne sont pas en meilleure santé que les souris non traitées. De plus, les taux de protéine mutante sont restaurés eux aussi.

## Pourquoi le médicament ne fait-il plus effet ?

Le fait que les effets du médicament s'estompent est décevant, bien sûr - mais le fait que le médicament ralentit la progression des symptômes, est certainement un bon point.

Mais les scientifiques ne renoncent pas - et tous les résultats inattendus pouvant révéler de nouvelles informations sont analysés pour que les chercheurs puissent apprendre davantage sur le développement de cette nouvelle approche.

Ainsi l'équipe du professeur Bates a poursuivi des travaux sur la compréhension du phénomène de réduction des effets du médicament. Et leurs découvertes ont mis en évidence de nouveaux mécanismes expliquant comment la maladie de Huntington provoque des dégâts dans les cellules.



La réponse au choc thermique est un mécanisme qui aide la cellule à se protéger des dommages du stress oxydatif, des toxines ou de la chaleur

Les chercheurs ont examiné très attentivement la relation entre la drogue (HSP990), le choc thermique maître de réponse interrupteur (HSF1), les niveaux de protéines chaperons, et l'ADN dans les cellules.

Ils ont constaté que dans les cellules porteuses de la mutation MH, les altérations chimiques ayant lieu rendent plus difficile l'accès pour HSP1 à l'ADN, réaction nécessaire pour activer la réponse au choc thermique.

En d'autres termes, non seulement la MH provoque des problèmes au niveau des protéines chaperonnes et du repliement des protéines - mais elle réduit aussi l'activer des défenses d'urgence des cellules. Ceci explique pourquoi un médicament essayant de déclencher la réponse au choc thermique devient progressivement de moins en moins capables d'aider les souris.

## Quelle est la prochaine étape?

Cette dernière décrit les premiers résultats encourageants du médicament améliorant la fonction des protéines chaperon comme et prouvant que l'activation de la réponse au choc thermique pourrait être bénéfique pour la MH - fait que les scientifiques sont sur le point d'adopter. Même si l'effet n'a pas duré, le succès précoce de ce médicament représente une bonne avancée.

Il est possible de conclure de ces travaux que les effets de la mutation de la maladie de Huntington sont très large et que si un traitement est proposé trop tardivement, les dégâts causés seraient si avancé qu'un seul médicament ne pourrait être en mesure d'aider.

Nous n'avons probablement pas assez d'informations pour conclure que seul un traitement précoce serait susceptible d'être efficace avec des médicaments adaptés, bien que la plupart des chercheurs soient en accord sur cette hypothèse.

Jusque-là, plusieurs équipes de scientifiques travaillent ensemble pour découvrir comment la mutation provoque les problèmes de repliement des protéines et des chaperons - ainsi que le développement et les tests afin de trouver les meilleurs médicaments pour aider les cellules à rester en bonne santé le plus longtemps.

---

*Dr Wild a collaboré avec le Professeur Bates sur les projets de recherche sur la maladie de Huntington. Il n'a eu aucune implication dans la recherche décrite ici, et le professeur Bates n'avait aucune implication dans la rédaction de cet article. Dr Carroll, qui a édité l'article, n'a aucun lien avec les auteurs de la recherche Pour plus d'informations sur notre politique d'information voir notre FAQ ...*

---

## Glossaire

**Protéine huntingtine** La protéine produite par le gène MH.

**transcription** la première étape de la fabrication d'une protéine à partir de la recette stockée dans un gène. La transcription est le mécanisme suivant lequel une copie d'un gène est fabriquée à partir de l'ARN, ce messager chimique semblable à l'ADN.

---

© HDBuzz 2011-2017. 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](https://fr.hdbuzz.net)

Cré le 2 juillet 2017 — Téléchargé à partir de <https://fr.hdbuzz.net/043>