

Les inhibiteurs des HDACs et un possible "biomarqueur sanguin"

Les Inhibiteurs HDACs expliqués, et ces récentes recherches liées à la HD pourraient aider à trouver des biomarqueurs



Par Dr Ed Wild

22 octobre 2011

Edité par Dr Jeff Carroll

Traduit par Yah-Se Abada

Initialement publié le 14 octobre 2011

Une façon pour le gène de la maladie Huntington (HD) de causer des dégâts est d'interférer dans le contrôle de nombreux autres gènes. Les inhibiteurs des HDACs sont des médicaments qui visent à corriger ce problème, et les chercheurs travaillent à les porter aux essais humains. En attendant, le monde des HDACs a produit une piste intéressante dans la recherche de biomarqueurs, nous permettant de tester des médicaments.

Le livre de recettes

Un gène est une recette, énoncé dans l'ADN, qui révèle à nos cellules comment produire une protéine particulière. Les protéines sont les machines moléculaires qui font la plupart des travaux difficiles à l'intérieur des cellules.



Les histones sont comme une serrure qui protège les «recettes secrètes» de notre ADN. Comme une clé, les enzymes HDAC ouvrent la serrure, exposant l'ADN.

Le gène de la HD (maladie de Huntington, ndt) en est l'un des milliers que chacune de nos cellules porte. C'est un bon exemple qui montre comment un petit changement dans un gène peut provoquer de grands changements dans le corps. Dans le cas de la HD, une petite erreur dans le gène - comme une faute d'orthographe dans une recette - conduit les cellules à produire la protéine huntingtin mutée, provoquant de ce fait tous les problèmes et symptômes de la maladie de Huntington.

Comment les gènes sont contrôlés

Mais il y a plus à faire que de suivre simplement une recette unique. D'abord, il est important de choisir dans le livre des recettes à suivre, puis décider de la quantité de chaque recette à faire. Si vous organisez un dîner, ce serait plutôt étrange de faire vingt soupes différentes et rien d'autre, ou de préparer un repas pour deux personnes quand vous vous attendez à une centaine d'invités.

Il est tout aussi important que nos cellules choisissent les bonnes recettes des gènes, et vérifient chaque recette un bon nombre de fois, pour s'assurer que la bonne quantité de chaque protéine est produite. Il est également important pour les cellules de s'adapter, parce que différentes situations font appel à des quantités différentes de chaque protéine.

La première étape dans la lecture d'un gène est de faire une copie d'un produit chimique appelé ADN en ARN. C'est ce qu'on appelle **la transcription**. Le contrôle des niveaux d'activation des différents gènes est appelé **la régulation transcriptionnelle**. Quand ça va mal, on parle de *dérégulation transcriptionnelle*.

Les facteurs de transcription et les histones

Les cellules possèdent des machineries complexes pour contrôler les niveaux d'activation des gènes, leur permettant de réagir à différentes situations. Les protéines appelées *facteurs de transcription* sont importantes. Au moment venu, ils se lient à des endroits précis de notre ADN, comme vous pourriez mettre un signet dans un livre de recettes. La cellule repère le signet et commence la lecture du gène. Alors que certains facteurs de transcription contrôlent de nombreux gènes connexes à la fois, d'autres en particulier empêchent les cellules de lire un gène.

Si vous aviez un livre de recettes secrètes, vous voudriez le garder bien protégé, peut-être en le cadenassant ou en le mettant sous clé. Les cellules sont tout aussi protectrices, et enveloppent leurs ADN autour des protéines appelées **histones**. Avant de pouvoir lire un gène, l'ADN doit d'abord être déballé des histones.

Problèmes de Régulation génique dans la HD

Maintenant, imaginez-vous entrain de cuisiner un repas à partir d'une recette, et quelqu'un qui était censé vous aider, continu a vous dire de faire deux fois plus que ce dont vous aviez besoin, ou déplace vos signets de sorte que vous suiviez la mauvaise recette. Les chances que vous le ratiez sont grandes.

D'une certaine manière, c'est ce qui arrive dans la maladie de Huntington.

La protéine huntingtine mutée se comporte un peu comme cet assistant inutile. Nous savons que l'un des principaux moyens par lesquels la huntingtine mutée provoque des dégâts est de mettre en désordre les niveaux d'activation d'autres gènes.

«Un effort important est actuellement en cours pour développer et tester les médicaments qui pourront inhiber les enzymes HDACs en toute sécurité »

La huntingtine mutée cause directement des problèmes en se liant à l'ADN comme un facteur de transcription. Il le fait aussi en partie indirectement, avec d'autres facteurs de transcription.

Le résultat final a été montré plusieurs fois dans la maladie de Huntington - un chaos généralisé dans le contrôle de l'activation des gènes. Et puisque chaque gène est important dans sa propre voie, vous pouvez voir comment les effets de la protéine mutée peuvent se répandre et endommager les cellules.

Les HDACs exposent l'ADN

Comme nous l'avons vu, les histones sont importantes pour contrôler quels bouts de notre ADN sont protégées et quels bouts sont exposés.

Les histones sont eux-mêmes contrôlées par un processus de commutation chimiques. Une étiquette appelée "acétyl" est fixé à l'histone ou retirée.

Quand une histone a un acétyl liée, elle garde l'ADN protégé. Lorsque l'acétyl est retiré, l'ADN est plus exposé.

Les protéines qui suppriment les étiquettes acétyl sont appelées - accrochez-vous bien - * enzymes histone de-acétylases . *Pour des raisons évidentes ils sont généralement appelés * HDACs - prononcé "H-Dacks".*

Parce que les HDACs retirent l'acétyl des histones, leur effet global est de laisser les brins d'ADN exposés, qui sont potentiellement vulnérables au désordres provoqué par la protéine huntingtine mutée.

Les Inhibiteurs d'HDACs protègent l'ADN

Les scientifiques qui travaillent sur les traitements pour la maladie de Huntington ce sont demandés s'il serait possible d'éviter ou de neutraliser certains dérèglements provoqués par l'activation des gènes de la protéine huntingtine mutée.

Les HDACs sont particulièrement intéressants, car un médicament qui réduit l'activité des HDACs devrait protéger l'ADN contre certains désordres. Les médicaments qui le permettent sont appelés * les inhibiteurs d'HDACs *.

Les problèmes de régulation génique ont contribué au développement de certains cancers. En réalité, deux inhibiteurs d'HDACs sont déjà approuvés pour le traitement de certains cancers du sang et d'autres sont en cours d'études.



Jusqu'à présent, HDAC-4 est parmi les HDAC la cible la plus prometteur de médicaments, quand il s'agit de produire des effets bénéfiques avec le moins d'effets secondaires.

Les Inhibiteurs d'HDACs chez les souris HD

Beaucoup de chercheurs dans la HD voient les inhibiteurs d' HDAC comme les plus susceptibles de conduire à des traitements efficaces pour les patients.

S'appuyant sur les travaux des autres effectués chez les mouches de fruit et la levure, en 2006 les chercheurs dirigée par le professeur Gill Bates, du King's College de Londres, ont publié une étude historique d'un inhibiteur d'HDAC appelé * SAHA *. Les souris HD qui ont reçu SAHA dans leur nourriture ont meilleure performance que d'habitude dans les tests de mouvement.

Cependant, les souris traitées avec SAHA perdent plus de poids que prévu - un avertissement sur les effets secondaires toxiques si le médicament est utilisé chez les humains.

Les effets secondaires nocifs d'un médicament pourrait ne pas être une mauvaise affaire dans des conditions comme le cancer, où le traitement est généralement de courtes percés. Mais en HD ils seraient une préoccupation majeure, parce que finalement, nous aimerions traiter les gens sur le gène HD avant qu'ils ne présentent des symptômes - et le traitement durerait des années ou des décennies.

Améliorer les médicaments

Il y a plusieurs protéines histones, et de nombreuses enzymes HDAC différentes qui se comportent différemment pour protéger ou exposer les différents bouts de l'ADN dans des circonstances différentes. SAHA est un inhibiteur général sur toute la gamme d'enzymes HDAC.

Mais les travaux ultérieurs de l'équipe de Bates, et d'autres ont révélé en particulier une HDAC - * HDAC-4 * - d'être particulièrement intéressante. Désactiver HDAC-4 génétiquement produit tous les avantages du traitement SAHA, sans la perte de poids.

Un effort important est actuellement en cours pour développer et tester des médicaments qui inhiberont HDAC-4 en toute sécurité et sans interférer avec les autres enzymes HDAC. On espère que cela conduira à des médicaments qui ralentiront la progression de la HD tout en minimisant le risque des effets nocifs.

Alors quoi de neuf sur les HDACs?

A la demande par les lecteurs HDBuzz pour un article sur HDAC, notre attention a été attirée sur les HDAC et les inhibiteurs HDAC par un récent article publié dans la revue PNAS par le Dr Clemens Scherzer, de la Harvard Medical School, Massachusetts.

Le groupe de Scherzer a commencé à chercher des **biomarqueurs** dans la maladie de Huntington. Un biomarqueur est un test qui peut être utilisé pour mesurer ou prédire la progression d'une maladie. Nous avons besoin de bons biomarqueurs pour que nous puissions tester des médicaments plus rapidement.



Les médicaments et les biomarqueurs - des tests qui mesurent la progression de la maladie - sont à la fois difficiles à trouver. Des études soigneusement conçues peuvent nous aider à les trouver.

Scherzer a utilisé une technologie formidable appelée * profilage de l'expression * pour regarder toutes les différentes molécules d'ARN messagers dans le sang des patients. La quantité de chaque ARN est une mesure du degré d'activation du gène en particulier. Un genre d'ARN le plus courant correspondait à un gène appelé * H2AFY *, qui est la recette d'une protéine histone appelé * macroH2A1 *.

Ce fut une grosse surprise, parce que si les cellules de patients HD produisent un trop grand nombre d'histones, ça pourrait vraiment dérégler le contrôle de l'activation des gènes.

L'équipe Scherzer a vérifié les résultats de sang et du cerveau d'humains et de plusieurs souris de plusieurs manières différentes, et chaque fois qu'ils l'ont regardé, ils ont trouvé plus de gènes ou plus de protéines histones que prévu.

Lorsque les souris HD ont reçu le médicament inhibiteur d'HDAC * phénylbutyrate*, les niveaux d'expression de protéine histone a chuté. Et lorsque mesuré dans des échantillons de sang provenant d'un essai clinique du phénylbutyrate chez les patients HD qui a été réalisée il ya plusieurs années, les niveaux du messageur H2AFY étaient plus faibles quand les patients avaient pris le médicament.

Donc H2AFY est un biomarqueur?

Certaines nouvelles sources ont rapporté que le messenger de la molécule H2AFY est un biomarqueur pour la HD - un test sanguin qui va nous permettre de lancer des essais cliniques en HD.

Malheureusement ce n'est pas aussi simple que cela - comme l'équipe Scherzer le soulignent dans leur article. Trouver des biomarqueurs est presque aussi difficile que de trouver des traitements, et chaque possible biomarqueur doit être testé de nombreuses façons différentes. Le test le plus important pour un biomarqueur est de savoir s'il peut prévoir si un médicament va fonctionner. Comme aucun médicament n'a encore fonctionné, c'est un peu comme une Catch-22 (un paradoxe_voire Heller Joseph 1999, ndt) . Cela signifie que nous devons soigneusement concevoir les études, pour développer et tester nos médicaments et les biomarqueurs dans le même temps.

Pour qu'un test soit un biomarqueur utile, nous avons besoin de comprendre exactement ce qu'il signifie. En ce moment, nous avons très peu d'idées sur le pourquoi il ya plus de messagers génétique H2AFY que prévu, et plus de la protéine histone pour laquelle le gène est une recette. Nous avons encore moins de compréhension sur comment ces changements sont liés avec ce que nous savons déjà sur les dégâts provoqué par la HD .

En avant!

C'est le genre de choses que les scientifiques aiment à se mettre sous la dent. Le dérégulation dans l'activation du gène - une façon majeure dans laquelle la mutation de la maladie de Huntington provoque des dégâts. Les histones, le blindage de l'ADN, les enzymes HDAC l'exposent et les inhibiteurs HDAC le protègent à nouveau. Le défi de développer des inhibiteurs d' HDAC-4 qui sont sûrs. Et maintenant, un nouveau mystère - le messenger du gène H2AFY, liée à la fois aux histones et aux inhibiteurs HDAC, ce qui pourrait nous aider à trouver des biomarqueurs utiles.

Avec de nombreuses équipes de recherches dans le monde abordant la question sous différents angles, vous n'avez certainement pas entendu la dernière sur l'inhibition de l'HDAC.

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.

Essai clinique Expériences très soigneusement planifiées, conçues pour répondre à des questions spécifiques sur la façon dont un médicament affecte les êtres humains.

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 messenger chimique semblable à l'ADN.

acétyl une étiquette chimique qui peut être ajoutée ou enlevée sur les protéines

HDAC Les histones déacétylases (HDAC) sont des machines éliminant les étiquettes acétyl

des histones, les obligeant à libérer l'ADN auquel elles sont attachées.

ARN Substance chimique proche de l'ADN, qui compose le 'message' des molécules que les cellules utilisent comme copies de travail de gènes, lors de la fabrication des protéines.

© 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 21 juillet 2018 — Téléchargé à partir de <https://fr.hdbuzz.net/054>

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.