

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

## Conférence thérapeutique 2012 : une rétrospective



HDBuzz revient sur la Conférence Thérapeutique 2012 portant sur la maladie de Huntington

Par Dr Ed Wild le 4 avril 2012

Edité par Dr Jeff Carroll; Traduit par Michelle Delabye & Dominique Czaplinski

Initialement publié le 3 avril 2012

---

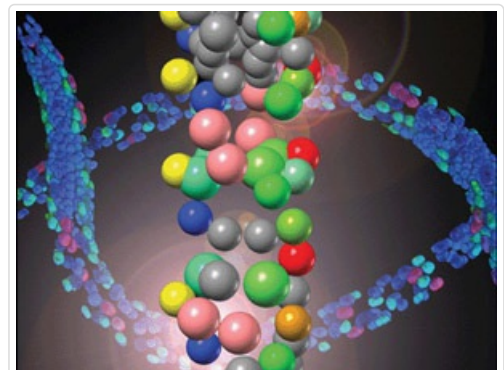
*Dans cet article spécial, nous passons en revue la Conférence Thérapeutique Annuelle 2012 portant sur la maladie de Huntington, le plus grand rassemblement annuel de chasseurs de médicaments MH. Nous avons été impressionnés par quelques grands thèmes. L'avancement rapide des médicaments conçus pour la MH - l'apparition d'une approche de la "biologie des systèmes" afin de prendre en considération la maladie dans son intégralité - et la compréhension croissante qui émerge pour nous aider à concevoir et à exécuter des essais ayant un impact important sur la MH.*

Le désert montagneux de Palm Springs a fourni une toile de fond théâtrale pour la Conférence Thérapeutique 2012 portant sur la maladie de Huntington. Organisée par CHDI, le plus grand bailleur de fonds et meneur de la recherche MH à l'échelle mondiale, la Conférence accueille de nombreux chercheurs MH de renommée mondiale, les réunissant pour discuter des dernières recherches et former de précieuses collaborations aux fins de partager leurs connaissances.

### La biologie des systèmes

La Conférence a commencé avec un thème inhabituel : l'accent a été mis sur **la biologie des systèmes**. Il s'agit d'un terme abstrait pour la simple idée selon laquelle en biologie, rien ne se passe isolément. Comme le savent beaucoup de personnes ayant pris soin d'un patient MH, chaque symptôme influe sur tous les autres symptômes, de manière complexe et imprévisible. La biologie des systèmes est l'application de cette idée, selon laquelle tout est lié, jusqu'à nos études sur la MH - des molécules et des cellules aux communautés.

Les ordinateurs et la technologie peuvent désormais aider les scientifiques à étudier beaucoup plus de choses que le cerveau humain ne peut examiner en même temps. A titre d'exemple, il devient aussi facile de séquencer le génome entier de quelqu'un que de tester ou de mesurer les



Les cartes animales 3D microscopiques de Hanchuan Peng sont un exemple sur la façon dont la biologie des systèmes peut nous être utile pour comprendre les processus biologiques liés.

Crédits graphiques: Nature Publishing Group

changements dans un gène. Générer de grandes quantités de données est de plus en plus facile - ce qui est difficile, c'est de traduire ces données en informations utiles. Comment utilisons-nous toutes les informations, que nous pouvons recueillir, pour mieux comprendre la MH ? Ou, comment transformons-nous les idées avec sagacité ?

Tout cela relève du domaine de la biologie des systèmes - et CHDI s'y est engouffré de façon considérable. Ils ont embauché un nouveau vice-président, **Keith Elliston**, dont le travail est d'encourager l'approche de la biologie des systèmes, afin de tirer le meilleur parti des travaux des scientifiques MH. HDBuzz a obtenu un entretien avec Elliston - à voir dans un article à venir.

CHDI a même procédé à un lifting de son logo. **Simon Noble** a révélé le nouveau logo - un arbre fait à partir de cercles interconnectés, reflétant la vision de CHDI selon laquelle les atomes, les gènes, les cellules et les personnes sont fondamentalement liés dans la quête de traitements efficaces pour la MH.

L'approche de la biologie des systèmes était décrite dans une série d'entretiens qui ont débuté avec **Lee Hood** (Institut pour la biologie des systèmes, Seattle). Hood a passé des décennies à appliquer la technologie aux maladies humaines, et son organisation s'est récemment intéressée, de façon considérable, à la MH. A titre d'exemple de type de travail désormais possible, l'équipe de Hood séquence les génomes entiers de plusieurs familles MH - recherchant des changements très rares de l'ADN qui influent sur l'âge auquel les symptômes MH débutent. L'idée est que si nous pouvions comprendre pourquoi certaines personnes ont un début tardif ou précoce, nous pourrions identifier de nouvelles cibles pour le développement de médicaments.

S'appuyant sur ce thème, **Jim Gusella** a réfléchi sur son travail pour identifier des gènes qui influent sur la progression de la MH. Son équipe a récemment mis en commun et ré-analysé des quantités de données en utilisant des techniques statistiques modernes afin de ré-estimer si 'des modificateurs génétiques', préalablement signalés, ont résisté à un examen minutieux. Gusella envisage d'appliquer des méthodes d'analyse utilisant l'interdépendance des gènes, afin d'obtenir le maximum des grandes études génétiques actuellement en cours.

**Hanchuan Peng** (Howard Hughes Medical Institute) a décrit un exemple impressionnant sur la façon dont la biologie des systèmes peut améliorer notre compréhension. En utilisant une technologie de pointe, il a réalisé des cartes 3D incroyablement détaillées de vers, appelés *C. elegans*, couramment utilisés dans la recherche génétique. Ces types de cartes nous aideront à passer à un niveau supplémentaire, où les maladies ou les traitements peuvent être examinés sur le plan de la manière dont ils affectent l'ensemble des réseaux cellulaires.

## Le silençage génique

Le silençage génique est une idée simple avec beaucoup de promesses en tant que traitement pour la maladie de Huntington. Les médicaments s'appuyant sur le silençage génique - avec comme noms ARNi et ASO - sont faits sur mesure pour se lier avec la molécule messenger

produite à partir du gène MH. Une fois que le médicament s'est lié à la molécule messager, la production de la protéine mutée est réduite. L'espoir est que ceci permettrait aux neurones affectés par la MH de se rétablir.

Jusqu'à présent, tous les éléments de preuve issus des essais animaux indiquent que les médicaments s'appuyant sur le silençage génique sont efficaces, et assez sûrs pour avancer vers des essais cliniques humains. Actuellement, quatre équipes, au moins, élaborent des essais afin de tester différents médicaments de silençage génique chez les patients MH. Les conférences thérapeutiques ont déjà discuté du silençage génique mais c'était différent - ici, les discussions ont porté sur les modalités pratiques pour des essais humains rapides et sans danger et, en anticipant et en évitant les pièges possibles.

**Frank Bennett** a parlé au nom d'Isis Pharmaceuticals, une compagnie qui se spécialise dans les médicaments s'appuyant sur le silençage génique, appelés ASOs. Un ASO est une molécule, comme l'ADN, avec un brin au lieu de deux. Les ASOs se propagent assez bien à travers le cerveau ; Isis envisage donc d'injecter le médicament dans le fluide à la base de la colonne vertébrale. Ceci peut paraître horrible mais, rappelez-vous que l'alternative est l'injection des médicaments dans le cerveau. Bennet a rapporté que Isis a, à présent, donné des médicaments de silençage génique ASO à plus de 2 000 patients ayant diverses maladies - une expérience qui offre une certaine garantie.

Bennet a parlé du développement du médicament de silençage génique ASO de Isis pour la maladie de Huntington. Un essai d'infusion du médicament ASO dans le liquide céphalo-rachidien chez les singes a montré que celui-ci a atteint différentes régions du cerveau, en particulier le cortex (la surface ridée du cerveau). La substance profonde du cerveau, affectée précocement dans la MH - le striatum - a reçu une dose plus faible du médicament, mais seuls les essais humains nous diront si ceci est assez pour faire une différence. Heureusement, le médicament était bien toléré et n'a provoqué aucun dommage apparent - une étape cruciale sur la voie des essais chez des patients.

Le centre d'intérêt actuel d'Isis porte sur des médicaments qui réduisent au silence les deux copies du gène MH, que nous possédons tous. Ceci est plus facile à réaliser et à tester ; il est donc logique de commencer avec cette approche. Mais, Isis travaille également sur des médicaments qui ciblent uniquement le gène muté, laissant intacte la copie "normale". Ils ont élevé des souris MH spéciales pour les aider à tester ces médicaments de silençage "d'allèle spécifique".

**Neil Aronin** de l'Université du Massachusetts a présenté une mise à jour éclairante sur certains des défis qu'il tente de surmonter dans le domaine des médicaments de silençage génique. Celui-ci est particulièrement enthousiaste s'agissant des médicaments "allèle spécifique", lesquels ciblent uniquement le gène muté. Comme d'autres équipes travaillant sur le silençage génique, celle de Aronin a commencé à se concentrer sur les aspects pratiques d'organisation des essais humains. Il a fait appel un collègue neurochirurgien pour essayer quelque chose de nouveau et d'inhabituel - effectuer une chirurgie du cerveau sur un mouton. Les moutons ont

des cerveaux à peu près aussi gros que ceux des humains ; ils sont donc idéaux pour affiner la scanographie et les techniques chirurgicales qui pourront être nécessaires pour administrer les médicaments de silençage génique aux patients.

Aronin a également soigneusement réfléchi à la minimisation des éventuels effets secondaires des médicaments de silençage génique. En utilisant des pièces de Légo géantes, il a expliqué comment la molécule du médicament pourrait être décomposée en morceaux plus petits, chacun d'eux pourrait être encore capable de se lier à une molécule messager - peut-être réduire au silence d'autres gènes auxquels nous ne préférons pas toucher. Améliorer nos connaissances sur la façon dont les cellules décomposent les médicaments de silençage génique pourrait nous aider à concevoir des médicaments qui réduisent au minimum ces effets "hors cible".

« Une nouvelle ère débute, avec un certain nombre de thérapies sur le point d'être testées chez les patients, faites sur mesure pour la MH.



Certains des résultats les plus avancés à ce jour dans le silençage du gène MH ont été récemment publiés par une équipe tripartite composée de la société de technologie médicale, Medtronic, d'un fabricant de médicaments RNAi, Alnylam, et de chercheurs de l'Université du Kentucky. **Bill Kaemmerer** de la société Medtronic a rapporté qu'un essai clinique, portant sur leur médicament et la méthode d'administration aux patients, est déjà dans une étape d'élaboration avancée.

Kaemmerer a expliqué le défi de savoir si le médicament avait agi chez les patients - pas une simple question, car la MH provoque des changements, lentement au fil des ans. Si nous sommes chanceux, nous verrons les améliorations sur des mesures cliniques. Mais, ceci n'est pas garanti, même si le médicament agit. Nous avons donc besoin d'un plan de sauvegarde.

Les mesures des **biomarqueurs** cérébraux pourraient être utiles - des produits chimiques libérés lorsque les neurones sont défectueux ou mourants. Si le traitement modifie les taux des biomarqueurs, ceux-ci pourraient donner un indice permettant de savoir si le médicament agit. Medtronic propose d'utiliser plusieurs biomarqueurs possibles afin de les aider à organiser leurs essais.

**Steve Zhang** (Sangamo BioSciences) a parlé d'une approche 'nouvelle génération' pour le silençage génique, utilisant des médicaments en **doigts de zinc**. Il s'agit de médicaments de synthèse qui peuvent se lier directement à des séquences choisies dans notre ADN. Les médicaments en doigts de zinc pourraient directement empêcher la lecture du gène MH, ou même - dans un avenir lointain - pourraient mener à bien la correction du génome en supprimant complètement le mauvais gène. Ces techniques sont encore loin, mais il est bon de savoir que ces technologies passionnantes sont appliquées à la MH, de sorte que nous espérons voir une amélioration continue de notre capacité à cibler la maladie.

## Les voisins immédiats

Tout le monde a de grands espoirs s'agissant du silençage génique, mais nous devons veiller à ne pas mettre tous nos œufs dans le même panier. Les médicaments de silençage génique pourraient ne pas, à eux seuls, suffire pour stopper complètement la MH, et la plupart des chercheurs pensent que plusieurs traitements, ciblant différents aspects de la MH, peuvent être nécessaires. Une session sur les cibles 'en amont' et 'en aval' était donc importante.

Ce que nous entendons par 'voisins immédiats', est ce qu'il y a avant et après que la protéine huntingtine ait été produite. La première étape pour fabriquer une protéine est la création d'une 'molécule ARN messenger', utilisant le gène MH comme un modèle. Ce processus de **fabrication d'ARN** est le voisin 'en amont'. Le voisin d'à côté, 'en aval', est ce qui se passe après que la protéine ait été produite : des étiquettes chimiques sont ajoutées, lesquelles modifient la façon dont la protéine est traitée dans les cellules. Ce processus est appelé la **modification post-traductionnelle**.

Pourquoi se concentrer sur ces voisins immédiats ? Ils sont proches de la protéine mutée elle-même ; de petits changements à ces processus pourraient donc être susceptibles de faire une grande différence au niveau des nombreux effets néfastes de la protéine.

**Melissa Moore** (Université du Massachusetts) a expliqué comment l'exploitation des mécanismes de fabrication de molécules d'ARN, pour traiter la MH, pourrait être possible. Des médicaments, ciblant directement l'ARN, ne peuvent pas être pris sous forme de pilule et nécessitent une opération chirurgicale pour les administrer dans le cerveau. L'avantage de cibler les mécanismes de production d'ARN, plutôt que l'ARN lui-même, est que des 'petites molécules thérapeutiques' pourraient agir - le type de produit chimique qui pourrait être pris comme une pilule.

Dans la pratique, nous pourrions finir par viser à la fois l'ARN messenger et les mécanismes de production d'ARN. Par exemple, il a été récemment constaté qu'une protéine, appelée SPT4, était impliquée dans la lecture des longues répétitions CAG dans notre ADN. Un médicament ciblant SPT4 pourrait être en mesure d'améliorer l'action d'un médicament de silençage génique, afin de l'aider à cibler la copie mutée du gène. Des médicaments agissant sur des mécanismes de production de molécules d'ARN sont déjà à l'essai dans des maladies, comme la fibrose kystique, et des approches similaires sont actuellement à l'étude pour la MH.

**Naoko Tanese** (Université de New York) a parlé d'un nouveau rôle, intrigant, pour la protéine huntingtine. Huntingtine a de nombreuses fonctions, et de nouvelles sont découvertes tout le temps. L'équipe de Tanese a constaté que la huntingtine traîne avec plusieurs molécules ARN messenger ; évoquant la possibilité que la huntingtine pourrait être employée pour être la 'navette' des cellules rondes d'ARN. Ajoutant une autre couche à l'intrigue, il semble que la huntingtine pourrait même faire la navette pour ses propres molécules ARN messenger. La compréhension des fonctions de base de la huntingtine est importante dans la mesure où nous approchons de l'étape de modification de la production et de la fonction de la huntingtine chez les patients.

Quant au voisin immédiat 'en aval', **Lisa Ellerby** a passé en revue l'ensemble des étiquettes qui peuvent être ajoutées aux diverses parties de la protéine huntingtine. Différents mécanismes moléculaires, appelés enzymes, ajoutent et enlèvent chaque étiquette, en fonction de la situation dans laquelle se trouve la cellule.

Comment savoir quelles étiquettes, et quelles enzymes, sont les plus importantes ? **Marcy MacDonald** de l'Hôpital Général du Massachusetts, a proposé que nous pourrions être en mesure d'exploiter le caractère peu commun de la mutation MH pour nous aider à prendre des décisions. Nous savons que la protéine huntingtine mutée devient plus toxique si elle contient plus de blocs de construction 'glutamine' - chacun correspondant à un 'CAG' dans le gène MH. MacDonald a produit des protéines huntingtine contenant différentes quantités de glutamine. Les modifications constatées dans les protéines les plus longues pourraient être la chose la plus importante sur laquelle se concentrer.

**Dimitri Krainc** (également de l'Hôpital Général du Massachusetts) a présenté une mise à jour sur un type de modification post-traductionnelle, appelée acétylation. Coller une étiquette 'acétyle' sur la protéine huntingtine indique aux cellules de se débarrasser de celle-ci en la dissolvant. Une enzyme, appelée HDAC4, enlève les étiquettes acétyle ; nous nous attendons donc à ce que la réduction de l'activité de HDAC4 soit bonne. Lorsque l'équipe de Krain a cultivé des cellules sans HDAC4, elle a découvert des suggestions selon lesquelles la suppression de la huntingtine s'était accrue.

Une enzyme HDAC, sirtuine 1, est l'objet d'un essai médicamenteux actuel dans le cadre de la MH. Selisstat - un médicament réduisant l'activité de la sirtuine 1 - est actuellement testé en Europe dans un essai appelé PADDINGTON. L'équipe de Krain a constaté que le médicament agit sur la sirtuine 1 pour augmenter l'étiquetage acétyle, comme prévu. La publication des résultats de la première phase de l'essai nous en dira plus, nous l'espérons.

## Ce qui est petit est beau

Les chasseurs de médicaments sont un peu obsédés par les petites molécules. Les produits chimiques, vastes ou complexes, n'ont pas tendance à faire de bons médicaments, car ils sont habituellement instables, et ont des difficultés à pénétrer dans le cerveau. Le médicament idéal est donc une petite molécule qui frappe une cible choisie. Les concepteurs de médicaments font beaucoup de peaufinage chimique, aux fins de maximiser les propriétés souhaitables et réduire les effets secondaires.



Vos oeufs : ne les mettez pas dans le même panier. De nombreuses approches différentes, pour traiter la MH, sont à l'étude ; en conséquence, si une quelconque échoue, il existe beaucoup d'autres options.

Une cible où le développement de médicaments a considérablement progressé l'année dernière est **l'inhibition de la phosphodiesterase (PDE)**. **Vahri Beaumont** de CHDI et **Chris Schmidt** de Pfizer ont présenté conjointement les résultats de leur collaboration. L'année dernière, nous avons entendu parler des synapses - des liaisons chimiques qui transmettent des signaux entre les neurones - et des enzymes PDE qui coupent les molécules de signalisation de l'autre côté des synapses. Nous savons que la fonction synaptique va mal dans la maladie de Huntington, et que ceci semble être lié au fonctionnement des enzymes PDE. Parce que les liaisons sont toutes importantes dans le cerveau, il est à espérer que le rétablissement de la fonction synaptique pourrait améliorer les symptômes MH - et si nous sommes chanceux, il pourrait également ralentir le processus dégénératif.

Il existe beaucoup d'enzymes PDE, et une étude soigneuse a identifié PDE9 et PDE10 comme étant les seules les plus impliquées dans la MH, et les plus susceptibles de devenir des cibles éventuelles pour des médicaments. Lors d'études de tranches vivantes de cerveau de souris MH, nous pouvons identifier des comportements électriques anormaux. Beaumont a signalé que l'utilisation de médicaments pour inhiber PDE 9 et 10 a rétabli des propriétés électriques favorables dans ces tranches de cerveau. Cruellement, ceci a inclut des améliorations dans les fonctions à long terme, considérées être à la base de l'apprentissage et de la mémoire.

Schmidt a annoncé le projet mûrement réfléchi de Pfizer pour amener les inhibiteurs de PDE à des essais humains. PDE10, la cible la plus prometteuse, est le candidat prioritaire. Tout d'abord, Pfizer mènera des études animales en vérifiant l'innocuité et l'efficacité du médicament. Nous ne pouvons pas trancher les cerveaux des personnes et leur coller des électrodes ; de sorte que nous aurons besoin de biomarqueurs pour nous donner une première idée sur le fait de savoir si le médicament agit comme nous le voulons. C'est le même principe que celui que nous mentionnons précédemment s'agissant des essais portant sur le silençage génique. Pour Pfizer, cela signifie le développement de nouvelles techniques d'imagerie cérébrale pour vérifier le fonctionnement des synapses chez les humains.

Le calendrier de Pfizer pour ses inhibiteurs de PDE10 inclut des études chez les patients pour la fin de l'année 2012 et plus de six mois d'essai sont prévus en 2013-2014. "Il ne s'agit pas de foncer tête baissée dans un essai ... mais une expérience clinique" a déclaré Schmidt, "donc, réussir ou échouer, nous allons apprendre beaucoup de choses".

**Les inhibiteurs de KMO** ont été l'une des grandes histoires thérapeutiques MH de l'année 2011. KMO est une enzyme qui modifie l'équilibre entre un produit chimique qui protège les neurones - Kyna - et un autre qui les endommage - Quin. Un médicament mis au point par l'équipe de Paul Muchowski, le JM6, a été signalé comme réduisant l'activité de KMO et permettant aux souris d'avoir une vie plus longue. **Ladislav Mrzljak** a dévoilé le meilleur candidat inhibiteur de KMO de CHDI - CHDI-246. Ce médicament de synthèse a des propriétés favorables et jusqu'à présent, il semble produire des changements sains dans la chimie du cerveau, et paraît sans danger. Il est intéressant que CHDI-246 - comme JM6 - ne pénètre pas en fait dans le cerveau. Il semble plutôt produire des effets positifs en inhibant KMO dans les cellules sanguines. Il s'agit d'une approche nouvelle et novatrice pour le développement de

médicaments - mais si elle fonctionne, elle est susceptible de faire son chemin.

CHDI continue actuellement avec des tests de CHDI-246 chez trois modèles rongeurs MH différents. Tester ainsi un médicament est très rigoureux mais nous pensons qu'il est essentiel de tester des médicaments de cette manière afin d'être sûrs que seuls les meilleurs passeront à des essais humains, coûteux et fastidieux.

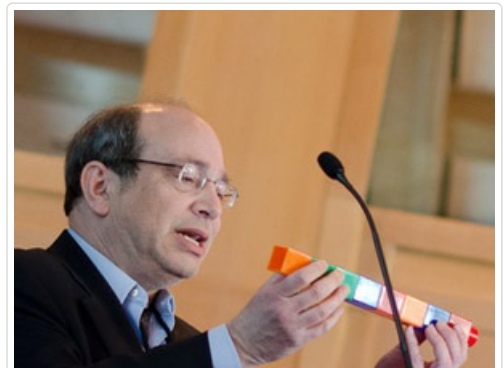
Un autre géant pharmaceutique, Novartis, vient de terminer un essai humain dans le cadre de la MH. **Graham Bilbe** a décrit comment leur médicament, **Mavoglurant**, bloque les récepteurs du glutamate dans le cerveau et comment il est destiné en tant que traitement pour les symptômes MH - en particulier pour les mouvements non désirés. Les résultats de l'essai devraient être annoncés prochainement. Une leçon importante, ici, est le temps qu'il faut pour transformer une idée en médicament - l'idée de bloquer les récepteurs du glutamate est née il y a des décennies ; après des années d'efforts intensifs, c'est seulement maintenant qu'elle est testée chez les patients.

## Faire les bons choix dès la première fois

Avec tous ces médicaments sur le point d'être testés, il est important que la prochaine génération d'essais humains pour la maladie de Huntington soit intelligente et efficace. Tester des médicaments est considérablement coûteux ; il est donc essentiel de faire les bons choix dès la première fois. Heureusement, il s'agit d'un domaine de la recherche MH où de réels progrès ont été réalisés, et nous pensons que nous sommes maintenant prêts à tester des médicaments en attente dans les coulisses.

Le fer de lance de CHDI pour les essais cliniques est **Christina Sampaio**. En qualité d'ancien chef de l'agence européenne des médicaments, Sampaio apporte une expérience précieuse s'agissant des tests de médicaments et l'obtention de leur approbation - et ses pouvoirs se concentrent actuellement, comme un laser, sur la maladie de Huntington ! Sampaio, qui n'a pas peur d'exprimer des opinions controversées, a affirmé que nous devons laisser de côté les approches qui ont échoué dans le passé. Elle a suggéré que nous devons effectuer des essais intelligents, plutôt que de grands ou longs essais.

Sampaio a également pensé que les nouveaux traitements seraient probablement d'abord testés chez des personnes présentant des symptômes de la MH, où il est possible de juger de leur succès. Les traitements qui agissent seraient ensuite testés, afin de voir s'ils peuvent empêcher les symptômes de se développer. Elle fait écho à l'idée, précédemment évoquée, selon laquelle des traitements multiples avec différents effets peuvent être nécessaires pour lutter contre la MH.



Neil Aronin utilise des blocs de Légo géants pour expliquer comment les médicaments de silençage génique pourraient se décomposer en molécules plus



petites avec leurs propres effets secondaires.

Marquant la fin d'une ère et le commencement d'une nouvelle, **Sarah Tabrizi** (University College London) a

annoncé les données finales de l'étude internationale TRACK-HD d'une durée de trois ans. TRACK-HD visait à identifier la meilleure combinaison de mesures pour tester des médicaments à différents stades de la MH - les **biomarqueurs** dont nous avons parlé précédemment. Tabrizi a expliqué comment la boîte à outils TRACK-HD pourrait être utilisée pour décider du nombre nécessaire de personnes pour un essai médicamenteux, et quels biomarqueurs seraient préférables pour tester le médicament.

TRACK-HD a identifié des changements dans le cerveau, bien avant le diagnostic officiel des symptômes dans la MH. Ceci peut sembler inquiétant mais être considéré, peut-être, comme une bonne chose car suggérant que le cerveau est vraiment bon pour compenser les dommages. Comme Tabrizi l'a dit, "il y a beaucoup de choses que nous pouvons être en mesure de sauver".

C'est dans cet esprit que Tabrizi a annoncé une nouvelle étude, **TrackOn-HD**, visant à examiner ces changements fonctionnels dans le cerveau MH avant que les signes de la maladie n'apparaissent, afin de nous aider à comprendre comment le cerveau compense et afin, nous l'espérons, de nous donner des biomarqueurs pour des essais chez des personnes MH présymptomatiques.

## Visions à long terme

Parler du 'début' des symptômes MH a préparé le terrain à **Mark Guttman** (Centre for Movement Disorders, Ontario) pour ouvrir un débat sur la façon dont est définie la maladie de Huntington. La MH est-elle présente dès la naissance, commence-t-elle lorsqu'un neurologue pose le diagnostic, ou y a-t-il un spectre des symptômes qui s'installe graduellement au cours de nombreuses années ? Il s'agit d'un sujet important car un diagnostic de 'début' est communément utilisé pour apporter un éclairage sur d'importantes décisions, telles que celles concernant le travail et la planification familiale - et il contrôle également l'accès à des essais cliniques et l'approbation de nouveaux médicaments.

Le domaine est sans doute moins controversé que vous ne pourriez le penser à partir d'opinions bien arrêtées, souvent entendues. Les patients et les médecins sont au courant des changements légers qui précèdent un diagnostic "officiel" de la MH. Alors tout ce qu'il faut, peut-être, c'est de se mettre d'accord sur le meilleur langage pour les décrire. Une discussion avec la communauté mondiale, visant à résoudre ce domaine, a débuté.

Avec son discours de clôture, **Michael Hayden** (University of British Columbia) s'est projeté plus loin. Des chiffres récents ont suggéré que la MH pourrait être deux fois plus fréquente qu'on ne le pensait. Combiner ceci avec une population vieillissante et le résultat final, affirme Hayden, est que la MH deviendra une maladie relativement fréquente avec une majorité de cas survenant chez les personnes âgées - les planificateurs de soins de santé seront quelque chose

à laquelle il faudra penser. En attendant, les études d'échantillons de spermes, menées par Hayden, afin de savoir combien de fois les comptes CAG diminuent ou augmentent, sont susceptibles d'améliorer la fiabilité du conseil génétique pour les personnes à risque MH.

## Une nouvelle ère

Nous avons de grands espoirs pour la Conférence Thérapeutique 2012 et nous n'avons pas été déçus. Une nouvelle ère débute dans le développement de médicaments pour la maladie de Huntington, avec un certain nombre de thérapies sur le point d'être testées chez les patients, faites sur mesure pour la MH en utilisant nos connaissances minutieusement acquises depuis la découverte de la mutation MH, il y a près de vingt ans. Cela nous place dans une position très différente de celle où nous étions récemment, il y a cinq ans.

Non seulement nous avons des médicaments à tester - et plus dans le pipeline - mais nous avons également une idée claire sur la manière de les tester, grâce à des études comme TRACK-HD. Les prochains essais cliniques devraient être mieux gérés, intelligents et efficaces. Il n'y a aucune garantie que des traitements expérimentaux fonctionneront, mais nous pouvons être assurés que les essais et les médicaments, qui seront testés, seront aussi bons que possible.

Gardez vos oreilles et vos yeux ouverts pour des nouvelles sur les médicaments inhibiteurs de PDE et sur les essais portant sur le silençage génique dans les mois et années à venir. Là, où vous lisez cet article, est l'endroit où vous pourrez trouver plus tard des nouvelles sur la recherche mondiale MH.

---

*Les frais d'inscription à la conférence thérapeutique des Dr Wild et Carroll ont été amiablement pris en charge par CHDI Inc., sponsor de la conférence, mais leur présence est soutenue par HDBuzz et EHDN, à partir de fonds indépendants de CHDI. La fondation CHDI ne contribue pas à la sélection des sujets ou au contenu de la couverture HDBuzz. Pour plus d'informations sur notre politique d'information voir notre FAQ ...*

---

## Glossaire

**Liquide céphalo-rachidien** Un liquide clair produit par le cerveau, entourant et soutenant le cerveau et la moelle épinière.

**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

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

**thérapeutique** traitements

**ARN messenger** Molécule de message, basée sur l'ADN, utilisée par les cellules comme un ensemble final d'instructions pour fabriquer une protéine.

**efficacité** Une mesure pour savoir si un traitement fonctionne ou pas

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

**génom** Le nom donné à l'ensemble des gènes, contenant les instructions complètes pour "confectionner" une personne ou un autre organisme

**HDAC** Les histones déacétylases (HDAC) sont des machines éliminant les étiquettes acétyle des histones, les obligeant à libérer l'ADN auquel elles sont attachées.

**ASOs** Un type de traitement d'inactivation d'un gène dans lequel des molécules d'ADN, spécialement conçues, sont utilisées pour réduire au silence un gène.

**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.

**KMO** Kynurénine mono-oxygenase, une enzyme qui contrôle l'équilibre entre les substances chimiques nocives et les substances protectrices qui entraînent la destruction 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 22 janvier 2018 — Téléchargé à partir de <https://fr.hdbuzz.net/079>