

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

Les cellules souches neurales forment de bonnes connexions.



Remplacement des neurones chez les souris avec des cellules souches ; la thérapie de remplacement pourrait fonctionner

Par Carly Desmond le 21 avril 2012

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

Initialement publié le 13 avril 2012

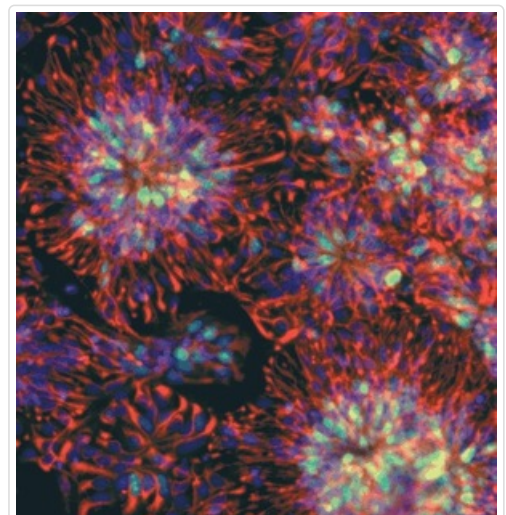
De nouveaux travaux suggèrent que les neurones fabriqués à partir de cellules souches peuvent remplacer des neurones adultes, mieux que nous ne l'envisagions – au moins chez les souris dont les cerveaux ont été endommagés par une toxine. Quelle est la probabilité que ceci puisse aider les patients MH – le remplacement cellulaire est-il possible dans un état plus chronique ?

La MH et la perte des cellules du cerveau

La maladie de Huntington est causée par une **neurodégénérescence**, ou la perte de cellules du cerveau appelées neurones. Au début de la MH, cette perte cellulaire affecte particulièrement les neurones situés dans une partie du cerveau, appelée le **striatum**. Au sein même du striatum, un type de neurones, appelé les neurones épineux moyens, est le plus sensible à la dégénérescence. Ces neurones composent 96% du striatum ; leur perte est donc une mauvaise nouvelle pour cette partie du cerveau.

Les symptômes de la maladie de Huntington reflètent cet exemple distinctif de perte cellulaire. Le striatum aide à contrôler nos mouvements corporels et nos émotions, ainsi que l'exécution des tâches cognitives, telles que l'apprentissage, les multitâches et la résolution des problèmes. Ce sont tous ces domaines, rapportés par les patients, qui sont affectés par la maladie de Huntington.

Le problème avec les maladies neurodégénératives, comme la MH, est que des neurones vulnérables, comme les neurones épineux moyens, ne repoussent pas une fois qu'ils sont perdus. En l'état de nos connaissances actuelles, une fois qu'ils sont partis, ils ne reviendront pas.



Cellules souches embryonnaires cultivées dans une boîte de Pétri
Crédits graphiques: PNAS

Le cerveau peut faire face à la perte

Le projet TRACK-HD, dirigé par le Professeur Sarah Tabrizi, a utilisé l'IRM pour révéler la perte perceptible de tissu cérébral au début de l'évolution de la maladie. Cette progression de la perte neuronale est observée bien avant que les symptômes soient rapportés par les patients.

Il s'agit, d'une certaine manière, d'une mauvaise nouvelle - les cerveaux des personnes porteuses de la mutation se rétrécissent bien avant que celles-ci ne ressentent les symptômes que nous appelons 'MH'. Mais une autre façon de voir ceci est très optimiste - malgré le fait que la plupart des neurones ne se régénèrent pas, le cerveau **peut** encore faire preuve d'une remarquable flexibilité pour compenser et maintenir la fonction normale.

Dans la mesure où la dégénérescence des neurones épineux moyens dans le striatum provoque les symptômes de la maladie de Huntington, une approche de traitement pourrait être le remplacement des neurones perdus.

Le remplacement cellulaire dans les maladies du cerveau

Même si cela peut sembler être du domaine de la science-fiction, ceci pourrait être plus réalisable que nous ne le pensions. Pour le traitement de la maladie de Parkinson, cette approche a déjà été entreprise avec un succès modéré.

La maladie de Parkinson est causée par la dégénérescence d'un tout petit, mais important, ensemble de neurones qui produisent une substance chimique du cerveau, appelée la 'dopamine'. La perte de ces cellules provoque des tremblements, de la raideur et un manque de coordination.

Dans des essais cliniques, la transplantation de cellules issues de tissus fœtaux dans les cerveaux de patients atteints de la maladie de Parkinson, a eu - dans certains cas - pour résultat de sensibles améliorations dans les mouvements anormaux et la santé globale.

Toutefois, par rapport à la maladie de Huntington, le traitement de la maladie de Parkinson par la thérapie de remplacement cellulaire est relativement simple. Puisque la perte de dopamine dans les cerveaux atteints de la maladie de Parkinson cause les symptômes de celle-ci, le remplacement de la source de dopamine est nécessaire pour traiter la maladie. Afin d'obtenir un effet bénéfique, il importe seulement que les cellules transplantées soient capables de croître et de libérer de la dopamine.

Malheureusement, ce n'est pas le cas dans la maladie de Huntington. Les neurones épineux moyens dans le striatum ont de nombreux liens complexes avec d'autres neurones dans le cerveau. Ceux-ci sont nécessaires tant pour recevoir des informations à partir de ces autres régions que pour les faire circuler.

Il n'est pas surprenant que ce processus soit assez compliqué, dans la mesure où la formation des connexions entre les neurones débute lors du développement dans



... toutefois, par rapport à la maladie de Huntington, le traitement de la maladie de

l'utérus et continue tout au long de nos vies. Ces connexions se forment et se reforment, fondées sur la génétique et l'expérience.

Parkinson par la thérapie de remplacement cellulaire est relativement simple.

Nous pourrions donc ne pas nous attendre à ce que le remplacement des neurones épineux moyens puisse réparer les effets dévastateurs de la maladie de Huntington, car il est peu probable que des cellules de remplacement soient en mesure de reformer les connexions spécifiques avec les autres cellules du cerveau.



Preuve de concept dans un cerveau de souris

Intéressée par l'idée de tester le remplacement cellulaire, une équipe de l'Université du Wisconsin, dirigée par Su-Chun Zhang, a récemment injecté des cellules de remplacement chez les souris dont le striatum a été endommagé. Ils ont constaté que les cellules transplantées sont en mesure de former de nouvelles connexions dans le cerveau d'une souris adulte, et plus important encore, que ces connexions peuvent améliorer les mouvements anormaux du modèle de souris.

Les cellules transplantées dans les cerveaux des souris ont été produites à partir de cellules souches embryonnaires humaines, lesquelles sont obtenues à partir d'embryons à un stade très précoce, écartés après des procédures de fécondation in vitro (FIV) et peuvent se transformer en tout type de cellules du corps humain, y compris les neurones et autres cellules du cerveau.

L'avantage de l'utilisation des cellules souches embryonnaires, par opposition à l'obtention de neurones à partir des tissus fœtaux, est la capacité de celles-ci à se régénérer continuellement, créant une source plus conséquente de tissus.

Sonic hedgehog (littéralement 'le hérisson sonique') : le secret des neurones épineux ?

Ce qui rend un type de cellules différent des autres est l'ensemble des protéines produites par les cellules, permettant à celles-ci de prendre des formes et fonctions différentes.

Par exemple, un neurone, qui transmet des impulsions nous permettant de penser et de bouger, a dans l'organisme un rôle très différent de celui issu des cellules tapissant nos intestins ou absorbant les éléments nutritifs. Pour fabriquer un neurone à partir d'une cellule souche, l'action des protéines, appelée **facteurs de transcription**, produit une cellule souche progressivement plus spécifique. Les facteurs de transcription agissent en mettant en marche certains gènes, tout en arrêtant d'autres.

L'équipe de Zhang a traité des cellules souches embryonnaires humaines avec un facteur de transcription, appelé Sonic Hedgehog (littéralement 'le hérisson sonique'), ou un produit chimique qui imite ses effets, et a déclenché les cellules pour les transformer en neurones. Ces neurones artificiels ressemblaient à des neurones épineux moyens matures - les cellules spécifiques perdues dès le début de la maladie de Huntington.

Le remplacement des neurones dans le cerveau de la souris

Dans le passé, avant que les bases génétiques de la maladie de Huntington ne soient comprises, les chercheurs modélisaient la maladie chez les souris en les traitant avec une neurotoxine appelée acide quinoléique.

Le traitement par acide quinoléique ne cause pas la MH, mais il entraîne la mort des neurones épineux moyens dans le striatum ; c'est ce qui se passe également dans la MH.

Aujourd'hui, les modèles de souris sont bien plus avancés - chez les souris pourvues du gène huntingtin, ils sont porteurs de la mutation responsable de l'expansion de CAG ou d'une copie supplémentaire du gène Huntingtin muté. Ces modèles génétiques de souris présentent des symptômes physiques et comportementaux semblables à ceux de la vraie maladie.

Lors de ses récents travaux, l'équipe de Zhang a utilisé l'acide quinoléique pour imiter la perte cellulaire dans la maladie de Huntington, et ils ont alors remplacé les cellules perdues en injectant des cellules, similaires aux neurones épineux moyens, qu'ils ont produites à partir de cellules souches embryonnaires humaines.

Ils étaient contents de découvrir que, non seulement, les neurones nouvellement formés se sont développés dans les cerveaux des souris, mais que ceux-ci ont également été en mesure de former de bonnes connexions avec les tissus environnants. Une amélioration modérée des symptômes a été observée lorsque les fonctions motrices des souris ont été testées.

Espoirs et limites

Ce résultat est plein d'espoir puisqu'il suggère que les neurones transplantés ont une plus grande capacité à former des connexions fonctionnelles qu'il n'était envisagé auparavant. Cela signifie que la thérapie cellulaire pour la maladie de Huntington pourrait être une réelle possibilité dans l'avenir.

Toutefois, il convient de noter que cette étude utilise un modèle de souris traité à l'acide quinoléique, où les autres neurones, non touchés, sont en bonne santé. Ce n'est pas le cas dans le cerveau affecté par la vraie MH. La formation de connexions saines pourrait être plus difficile chez les patients MH.

En outre, les souris utilisées dans cette étude ont bénéficié d'une radiothérapie pour désactiver le système immunitaire, ce qui signifie qu'elles ne rejeteront pas les tissus transplantés. Bien que le cerveau soit généralement protégé par notre système immunitaire, il y a toujours un



Des épines partout ... Un facteur de transcription appelé 'Sonic Hedgehog' a amené des cellules souches à se développer en neurones épineux moyens.

risque de rejet des tissus transplantés après l'intervention chirurgicale. Ainsi, si ceci était tenté chez les patients humains, ceux-ci devront sans doute prendre des médicaments pour supprimer le système immunitaire, les exposant au risque de développer de graves infections.

Avec la thérapie cellulaire, en particulier en utilisant des tissus produits à partir de cellules souches embryonnaires, il existe également un risque de croissance cellulaire incontrôlée - ce qui pourrait entraîner le cancer. Il y a de réelles questions sur la façon d'interrompre la croissance des cellules transplantées une fois qu'elles ont terminé de remplacer les cellules mortes.

De toute évidence, les traitements par remplacement cellulaire devront être affinés avant que des essais cliniques n'aient lieu. Mais ces nouveaux travaux suggèrent que les nouveaux neurones pourraient être plus flexibles que ce que nous pensions auparavant.

Les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêt Pour plus d'informations sur notre politique d'information voir notre FAQ ...

Glossaire

Maladie de Parkinson Une maladie neurodégénérative qui, comme la MH, implique des problèmes de coordination motrice

Cellules souches Cellules qui peuvent se différencier en différents types de cellules

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.

Neurone Des cellules du cerveau qui stockent et transmettent des informations

© 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](http://hdbuzz.net)

Cré le 21 juillet 2017 — Téléchargé à partir de <https://fr.hdbuzz.net/080>