

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

Calmer le système immunitaire est bénéfique pour les souris MH.



Un médicament activant CB2 améliore la survie et les symptômes chez les souris MH en calmant le système immunitaire.

Par Dr Ed Wild le 14 janvier 2013

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

Initialement publié le 22 décembre 2012

Dans le cadre de la maladie de Huntington, nous savons que le système immunitaire se comporte de façon anormale. A ce jour, un médicament, activant les récepteurs CB2 situés sur les cellules immunitaires, a démontré l'amélioration des symptômes et de la survie chez les souris MH – avec des implications intéressantes pour le système immunitaire en tant que cible pour des thérapies MH.

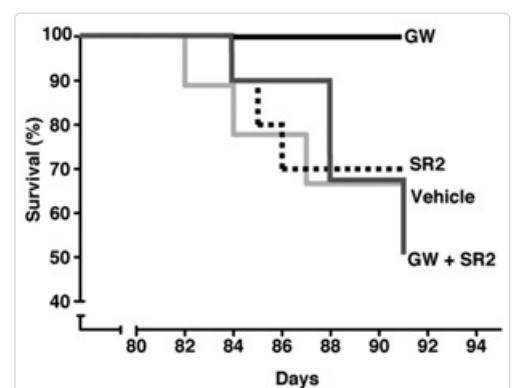
Le système immunitaire dans la MH

La maladie de Huntington est appelée maladie neurodégénérative car la plupart des symptômes sont dus à un dysfonctionnement et à la mort des neurones. Mais la protéine huntingtine mutée, responsable de la MH, est produite par chaque cellule du corps ; et au cours des dernières années les chercheurs se sont penchés au-delà du cerveau, dans la recherche de traitements.

Une découverte a émergé de cette approche du corps pris dans son entier : le système immunitaire - notre défense contre les infections et les blessures - semble se comporter de façon légèrement différente chez les patients MH.

En moyenne, les taux des substances immunologiques de signalisation, appelées **cytokines**, sont plus élevés que la normale chez les personnes ayant la mutation MH, avant même l'apparition des symptômes. Et les globules blancs des patients MH sont hyperactifs - lorsqu'ils sont cultivés en laboratoire et sont boostés à l'aide de produits chimiques issus de bactéries, ils produisent plus de cytokines que la normale.

On tente encore actuellement de comprendre les liens entre le gène MH, le comportement du système immunitaire et le cerveau. Mais, il y a déjà des signes selon lesquels la modification artificielle du système immunitaire pourrait être un moyen de lutter contre la MH.



Ce graphique montre l'effet de GW sur la survie des souris R6/2. Chaque fois qu'une souris meurt, la ligne descend. La ligne 'GW' ne descend pas du tout au cours de l'essai. Les autres lignes sont des groupes de souris 'contrôle'.
Crédits graphiques: Society for Neuroscience (Bouchard et al.)

L'année dernière, un groupe de chercheurs dirigé par le Dr Paul Muchowski de l'Institut de Gladstone (maladies neurologiques) en Californie, a montré que la modification du comportement chimique des globules blancs, à l'aide d'un médicament appelé JM6, prolongeait la durée de vie des souris MH. Et en début d'année, l'équipe de Muchowski a rapporté que la transplantation de moelle osseuse issue de souris 'normales' chez des souris MH était légèrement bénéfique.

Ainsi, l'étude du système immunitaire pour comprendre la MH, et en tant que cible pour d'éventuels traitements, est un sujet d'actualité en ce moment. Et avec ce nouvel article dans la revue de Neurosciences, l'équipe de Muchowski fait encore une fois le buzz - cette fois, avec une remarquable étude centrée sur l'activité des 'récepteurs CB2' dans le système immunitaire.

Les récepteurs CB2 ?

Un récepteur est une molécule qui dépasse d'une cellule, en attente d'un signal chimique pour y accéder. Lorsque cela arrive, le récepteur déclenche une série d'évènements chimiques à l'intérieur de la cellule, modifiant par la suite le comportement de celle-ci.

Chaque récepteur est capable de saisir un seul type particulier de signal chimique, et chaque récepteur provoque sa propre série d'évènements dans la cellule. C'est ainsi que chaque cellule de notre corps est en mesure de répondre, de manière appropriée, à une variété de signaux.

Les récepteurs CB2 font partie de la famille des récepteurs 'cannabinoïdes'. Ils sont appelés ainsi car ils peuvent être déclenchés par les substances chimiques présentes dans le cannabis. Mais - juste pour que les choses soient claires - il ne s'agit pas d'une étude sur le cannabis !

Une chose intéressante à propos des récepteurs CB2 : ils sont principalement présents sur les cellules du système immunitaire. L'activation des récepteurs CB2 'calme' ces cellules immunitaires, les obligeant à produire moins de leurs propres substances chimiques de signalisation - en l'espèce, les cytokines mentionnées précédemment.

En sachant cela, et en sachant que le système immunitaire est hyperactif dans la maladie de Huntington, l'activation des récepteurs CB2 devrait être une bonne chose. En regardant cela dans l'autre sens, la désactivation des récepteurs CB2 pourrait être mauvaise dans la MH. L'équipe de Muchowski s'est penchée sur ces deux possibilités, en commençant par la seconde.

Suppression du gène CB2

L'équipe a commencé avec un modèle animal MH appelé souris BACHD, lequel produit la protéine huntingtine mutante humaine et développe des symptômes similaires à ceux de la MH. Les symptômes chez les souris BACHD débutent lorsqu'elles sont âgées d'environ six mois et progressent lentement.

Les chercheurs ont ensuite utilisé l'ingénierie génétique pour créer des souris qui n'ont pas le gène produisant le récepteur CB2. La suppression d'un gène de cette manière est appelée un 'coup de grâce' génétique.

En l'absence de récepteurs CB2, les souris BACHD ont développé des symptômes bien plus rapidement que les souris BACHD normales - environ à l'âge de trois mois, au lieu de six.

Afin de vérifier que l'apparition précoce des symptômes n'était pas seulement due au fait que l'absence de récepteurs CB2 est mauvaise pour le cerveau, l'équipe de Muchowski s'est penchée sur un troisième ensemble de souris. Celles-ci ne possédaient pas de récepteurs CB2 mais elles ne produisaient pas la huntingtine mutante. Ces souris semblaient normales. C'était seulement lorsque les deux anomalies génétiques étaient présentes - production de la huntingtine mutante *et* absence de récepteurs CB2 - que les souris avaient des symptômes progressant rapidement.

Et ce n'était pas seulement les symptômes qui étaient les plus mauvais chez ces souris. Les chercheurs ont vérifié dans leurs cerveaux les taux d'une protéine, appelée synaptophysine. La synaptophysine est indispensable pour les connexions entre les neurones, et il y en avait beaucoup moins dans les cerveaux des souris BACHD ne possédant pas de récepteurs CB2.

L'activation du récepteur CB2 avec un médicament : GW

Avec les résultats concernant la suppression des récepteurs CB2, suggérant que ceux-ci font quelque chose d'utile pour tenir à distance les symptômes dans la M.H., l'équipe de Muchowski est passée à l'étape suivante en tentant d'accroître l'activité des récepteurs CB2. Pour ce faire, les chercheurs ont utilisé un **médicament activant les récepteurs CB2**, appelé GW405833, ou *GW* pour faire court.

Afin de vérifier si l'activation des récepteurs CB2 avec GW est utile, les chercheurs ont utilisé un modèle murin de la maladie, appelé souris R6/2. Ces souris développent les symptômes alors qu'elles sont très jeunes et, sont rapidement malades.

GW était régulièrement injecté chez les souris R6/2 peu de temps après que les symptômes n'apparaissent, à partir de quatre semaines d'âge. Les symptômes moteurs ont été testés en mesurant leur capacité à tenir en équilibre. Les souris traitées avec GW ont fait mieux que les souris non traitées - elles ont réussi à tenir en équilibre sur un poteau tournant, près de deux fois plus longtemps que les autres.

Les souris R6/2 meurent généralement au bout de cinq mois environ, mais le traitement avec GW produit quelque chose de tout à fait spectaculaire. Lorsque l'essai a été arrêté après treize semaines, 30% des souris non traitées sont mortes. Mais **aucune** souris traitée avec GW n'est morte. Naturellement, nous ne savons pas combien de temps elles auraient vécu après l'essai, mais de toute manière, c'est particulièrement excitant.

Par la suite, l'équipe de Muchowski a mesuré les taux de la synaptophysine dans le cerveau. Il



Lorsque l'essai a été arrêté après treize semaines, 30% des souris non traitées étaient mortes. Mais aucune des souris traitées par GW n'est morte.



est rappelé que ceux-ci étaient plus faibles chez les souris n'ayant pas de récepteurs CB2. Chez les souris traitées avec GW, les taux de la synaptophysine sont plus élevés, suggérant qu'un des effets bénéfiques de GW est d'améliorer les connexions entre les neurones.

Avec de si bons résultats suite à un traitement précoce, les chercheurs ont répété l'essai, en débutant le traitement un mois plus tard, à huit semaines d'âge. A ce stade, les souris étaient déjà assez malades. Mais le médicament était encore bénéfique pour les problèmes moteurs et les connexions du cerveau.

Sang ou cerveau ?

Les récepteurs CB2 sont principalement présents sur les cellules immunitaires, lesquelles, à leur tour, sont principalement présentes dans le sang, la moelle osseuse et la bile. Le cerveau possède ses propres cellules immunitaires, appelées **microglies**. Ainsi, il est important de se demander quelles cellules GW peut-il en fait traiter. L'amélioration des symptômes peut-elle se faire par les microglies dans le cerveau, ou par les globules blancs dans le corps ?

L'équipe de Muchowski a utilisé une astuce pour le savoir. Certaines souris ont eu **deux** médicaments. L'un était GW, l'autre était un 'antagoniste' du récepteur CB2, appelé **SR2**. Un antagoniste est un médicament qui **bloque** l'activité d'un récepteur. Donc, SR2 et GW s'annulent, et c'est comme si aucun médicament n'avait été administré.

Cela ne semble pas très intelligent, jusqu'à ce que vous appreniez que les médicaments atteignent des régions différentes dans le corps. GW va partout - le sang, les organes et le cerveau. Mais SR2 **n'atteint pas** le cerveau - il reste dans le sang et les organes. En conséquence, dans la mesure où SR2 neutralise les effets de GW dans le corps des souris, celles traitées avec les deux médicaments bénéficient seulement des effets de GW dans le cerveau.

Si GW agit dans le cerveau, vous pourriez vous attendre à ce que les symptômes des souris recevant le double traitement s'améliorent - mais ce ne fut pas le cas. Elles sont tombées malades et sont mortes, tout comme les souris non traitées. Ceci suggère que les avantages de GW proviennent par le biais de ses effets sur les cellules immunitaires situées **en dehors** du cerveau.

Quelque chose de semblable a été observée pour un autre médicament de Muchowski, le JM6. Ensemble, ces résultats suggèrent que la modification du comportement du système immunitaire dans le corps peut avoir des effets bénéfiques pour le cerveau, ouvrant beaucoup de nouvelles voies d'attaque dans la lutte contre la maladie de Huntington.

Aller encore plus loin



La protéine huntingtine mutante est produite dans tout le corps. Exceptionnellement, GW semble fonctionner chez la souris MH en ciblant le système immunitaire en dehors du cerveau.

Comment le GW pourrait-il agir de manière bénéfique sur les cellules immunitaires du cerveau ? Une des possibilités est par l'action des cytokines - ces molécules immunitaires de signalisation mentionnées précédemment. Rappelons que les échantillons de sang des patients MH avaient des taux élevés de ces cytokines, en particulier une, appelée IL-6.

Lorsque l'équipe de Muchowski a évalué les taux de IL-6 chez les souris traitées avec GW, elle a constaté qu'ils étaient plus faibles - en fait, GW avait 'calmé' le système immunitaire hyperactif. Ainsi, ces chercheurs laborieux ont réalisé un **autre** essai médicamenteux pour enquêter plus loin au sujet de IL-6.

Cette fois, ils ont donné aux souris R6/2 des injections d'un anticorps qui se fixe sur IL-6 et indique au corps de l'éliminer. Les souris traitées avec cet anticorps, réduisant IL-6, avait un meilleur contrôle moteur que les souris non traitées. L'effet n'était pas aussi spectaculaire que celui observé avec GW, mais il était là, suggérant que la diminution de IL-6 pourrait être un moyen permettant au cerveau de bénéficier des avantages de GW.

En résumé

Cette étude, représentant des années de travail, nous donne beaucoup de matière à réflexion.

Nous savions déjà que le système immunitaire se comporte un peu différemment dans le cadre de la MH, mais il était moins évident de savoir si le traiter directement était une bonne idée.

L'étude de Muchowski fournit des preuves solides selon lesquelles les récepteurs CB2 sont un lien important entre le système immunitaire du corps et la maladie de Huntington touchant le cerveau.

Le médicament GW apporte clairement des avantages spectaculaires aux souris R6/2, très malades, mais il n'a jamais été testé chez les humains ; ainsi, il est nécessaire de tester son innocuité afin de s'assurer qu'il n'est pas néfaste. Un médicament activant les récepteurs CB2 a été commercialisé dans certains pays (par exemple, Sativex pour les symptômes de la sclérose en plaques), mais il n'existe pas sur le marché d'activateur spécifique des récepteurs CB2.

Il est également utile de rappeler que d'autres médicaments, ayant amélioré la souris R6/2, n'ont pas été, jusqu'à présent, couronnés de succès lors d'essais chez l'homme, car aucun animal n'est le modèle parfait de la maladie de Huntington.

Un point intéressant de cette recherche : le léger bénéfice de l'anticorps sur IL-6. Il est intéressant de savoir qu'un tel médicament est déjà commercialisé pour l'homme dans le cadre de la polyarthrite - il est appelé tocilizumab (ou Actemra). Un essai humain de ce médicament dans le cadre de la MH est une possibilité, et il serait probablement plus rapide à mettre en place qu'un essai portant sur le GW.

Enfin - parce que nous savons que vous vous posez encore des questions - cette étude ne peut pas nous dire quelque chose d'utile à propos de l'efficacité du cannabis pour les patients MH. Même si le cannabis contient des molécules activant les récepteurs CB2, il contient des centaines d'autres substances chimiques, dont beaucoup d'entre elles ont d'autres effets

biologiques qui n'ont pas été testés dans le cadre de la MH. Ainsi, bien que nous sachions que le cannabis est populaire dans le cadre de la MH, nous ne pouvons pas lui donner une caution scientifique basée sur cette étude.

Dr Ed Wild, auteur de cet article HDBuzz, est un collègue du Professeur Sarah Tabrizi, co-auteur de l'article de recherche abordé. Le Dr Wild n'était pas impliqué dans la recherche, et le professeur Tabrizi n'a pas contribué audit article, lequel a été édité par le Dr Jeff Carroll afin de garantir sa neutralité. Pour plus d'informations sur notre politique d'information voir notre FAQ ...

Glossaire

Protéine huntingtine La protéine produite par le gène MH.

Neurodégénérative Une maladie causant des dysfonctionnements progressifs et la mort de cellules cérébrales (neurones)

microglies Les cellules immunitaires du cerveau

efficacité Une mesure pour savoir si un traitement fonctionne ou pas

Récepteur Une molécule à la surface d'une cellule se fixant à des produits chimiques de signalisation

BACHD souris modèle de la maladie de Huntington qui développe lentement les symptômes. BAC signifie Chromosome Bactérien Artificiel qui réfère à la manière dont le gène a été introduit dans la souris

© 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 5 juillet 2017 — Téléchargé à partir de <https://fr.hdbuzz.net/108>