

Protéines de compactage de l'ADN : Les apparences sont trompeuses

Le blocage des HDAC4 améliore, dans des cellules et chez des souris, les problèmes liés à la maladie de Huntington -

Par Melissa Christianson 20 décembre 2013 Edité par Dr Ed Wild

Traduit par Michelle Delabye & Dominique Czaplinski

Initialement publié le 16 décembre 2013

L'ADN est le manuel d'instructions le plus long de la terre. De ce fait, les cellules utilisent des protéines d'assistance spéciales, appelées HDACs, pour compacter des sections du manuel qu'elles n'utilisent pas très souvent. A ce jour, des scientifiques ont montré qu'interférer avec une HDAC spécifique améliore, dans des cellules et chez des souris, les problèmes liés à la MH – mais cela se fait d'une manière inattendue.

Une situation collante

Une mutation dans le gène MH est responsable de la maladie de Huntington. Dans le cadre de cette maladie, une minuscule partie de ce gène est répétée plusieurs fois. Dans la mesure où des gènes indiquent aux cellules de votre corps comment fabriquer des protéines, ce changement génétique produit une protéine appelée **huntingtine**, laquelle est fabriquée de manière incorrecte. Pour être plus précis, dans le cadre de la MH, la protéine huntingtine reçoit des pièces supplémentaires provenant d'un bloc de construction appelé **glutamine**.



Dans la MH, la protéine huntingtine forme des amas qui abiment la machinerie des cellules.

Cela ne semble pas si mal jusqu'à ce que vous découvriez que la glutamine est collante. Vraiment collante. Comme du chewing-gum collé dans nos cheveux que nous ne pouvons pas retirer sans ciseaux. Des protéines avec beaucoup de glutamine se lient à tout (y compris elles-mêmes), créant de gros amas dans les cellules.

Dans la maladie de Huntington, les amas sont composées de huntingtine, ainsi que de tout ce qui peut être englouti par elles. Ceux-ci encrassent les cellules saines du cerveau, les rendant malades et causant leur mort. Des scientifiques pensent que ces amas pourraient même être liés à l'apparition des symptômes cliniques de cette maladie.

Houston, nous avons un problème (ADN)

Dans le cadre de la maladie de Huntington, il existe pour la protéine huntingtine de nombreuses manières de rendre malades les cellules du cerveau, notamment en interférant avec l'ADN.

Vous savez, probablement, que les cellules utilisent l'ADN comme un manuel d'instructions. Tout comme vous pouvez lire un manuel d'instructions pour apprendre comment fabriquer et assembler les pièces d'une nouvelle voiture, les cellules lisent les pages de l'ADN pour apprendre comment fabriquer et assembler les protéines nécessaires à leur bon fonctionnement.

Mais, l'ADN est le manuel d'instructions le plus long de la terre. Les cellules doivent compacter les portions d'ADN inutiles pour elles, afin de pouvoir retrouver facilement les instructions de l'ADN importantes pour elles. Vous ne voulez pas lire l'intégralité d'un manuel de mille pages sur la façon de construire une voiture alors que vous avez juste besoin de savoir comment ouvrir le réservoir d'essence !

«Ce qui était vraiment inattendu, c'est que tous ces bénéfiques sont apparus sans corriger le problème de compactage de l'ADN. »

Toutefois, dans le cadre de la MH, ce processus de compactage de l'ADN est tout abimé. Les mauvaises portions de l'ADN sont compactées au mauvais moment, rendant très difficile la lecture, par les cellules, des informations nécessaires pour elles.

On peut le comparer à une personne de mauvaise volonté qui agrafferait ensemble les pages du manuel d'instructions de votre voiture pendant que vous l'utilisez. Même si les instructions sont encore toutes là, vous ne seriez pas en mesure de lire une partie très importante (comme la manière de fixer les roues) si celle-ci, en particulier, a été agrafée à une autre lorsque vous en aviez besoin.

Cibler des HDACs dans la MH ?

Des scientifiques pensent que ce compactage de l'ADN cause des problèmes dans le cadre de la MH, et ils ont donc essayé de cibler les assistants cellulaires qui, en fait, réalisent le travail de compactage de l'ADN dans la maladie. Ces assistants sont appelés des **HDACs** (prononcé "aitch-dacks"), lesquels se présentent sous de nombreuses variétés différentes.

Des scientifiques ont montré, il y a un certain temps, qu'un médicament contre le cancer, bloquant toutes les HDACs en même temps, a amélioré, chez des animaux de laboratoire, les problèmes liés à la MH. Cependant, ce médicament a de mauvais effets secondaires, tels que la perte de poids ; ce qui serait susceptible de le rendre inutilisable chez les personnes atteintes de la MH.

Mais, tout n'est pas perdu ! Des scientifiques pensent que le blocage, une à la fois, des différentes variétés de HDAC, pourrait leur permettre de démêler les bons effets des mauvais. Ils espèrent que les bons effets – mais pas les mauvais – pourraient venir du blocage d'une seule variété spéciale de HDAC.



Parmi les nombreuses protéines de compactage de l'ADN, HDAC4 se révèle être la plus étroitement liée à la maladie de Huntington.

La meilleure candidate, parmi cette variété spéciale, est **HDAC4**. Comme la protéine huntingtine, HDAC4 a beaucoup de ces glutamines collantes, citées précédemment. Elle se fixe dans les mêmes amas collants que la protéine huntingtine. Cela la situe au bon endroit, au bon moment pour faire de mauvaises choses dans le cadre de la MH.

Par conséquent, des scientifiques ont voulu savoir si, interférer spécifiquement avec HDAC 4, mais pas avec d'autres variétés de HDAC, pourrait, dans des cellules et chez des souris, améliorer les problèmes liés à la MH.

Une surprise scientifique

Pour tester cette idée, des scientifiques ont mis au point des cellules et des souris fournissant une protéine huntingtine très collante – tout comme celle de la MH humaine. Puis, ils ont utilisé certaines fantaisies génétiques pour éliminer HDAC4 chez ces cellules et souris.

Passionnant, l'élimination de HDAC4 a rendu saines les cellules et les souris ! En particulier, les scientifiques ont noté, chez les souris, une amélioration des mouvements et une survie prolongée – qui seraient toutes deux des objectifs clés pour un traitement de la MH humaine.

Cependant, ce qui était vraiment inattendu c'est que tous ces bénéfices sont apparus **sans corriger le problème de compactage de l'ADN**, dont nous avons tant parlé précédemment !

« Dans les expériences des scientifiques, l'élimination de HDAC4 a retardé la formation des amas collants. »

Encore confus ? Les scientifiques l'étaient également ! Il ne faut pas se fier aux apparences de HDAC4. Ils l'ont étudié car elle fonctionne avec l'ADN, mais elle s'est avérée être importante car elle faisait autre chose à laquelle ils ne s'attendaient pas.

Les scientifiques pensent que cette “autre chose” inattendue implique ces amas collants, dont nous parlions précédemment ; ceux qui encrassent les cellules du cerveau. Dans leurs expériences, l'élimination de HDAC4 a retardé la formation de ces amas. Compte tenu de leurs effets nocifs pour les cellules du cerveau, c'est vraiment passionnant que des scientifiques aient pu, peut-être, trouver une manière d'attaquer directement les amas.

Donc, qu'est-ce cela signifie pour la MH ?

Ces résultats sont importants pour la communauté MH car ils apportent un nouvel aperçu des HDAC4. Au lieu de cibler HDAC4 parce qu'elle affecte l'ADN, les scientifiques savent maintenant qu'ils doivent cibler HDAC4 parce qu'elle affecte les amas collants qui rendent malades les cellules du cerveau. Par conséquent, HDAC4 pourrait nous donner un moyen d'atteindre les amas très collants que nous pensons être la cause d'importants problèmes chez les personnes atteintes de la MH.

Les scientifiques peuvent utiliser ces nouvelles connaissances pour mieux développer HDAC4 en tant que cible thérapeutique potentielle pour de futures thérapies MH. Bien entendu, il y a encore beaucoup de travail à réaliser avant que les scientifiques puissent comprendre comment exploiter leurs nouvelles découvertes aux fins de les utiliser dans le domaine des traitements.

Tout de même, il est important de rappeler que le progrès scientifique arrive, en généralement, en petites étapes de ce genre, plutôt qu'à pas de géant.

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.

thérapeutique traitements

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

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

© 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 \[hdbuzz.net\]\(http://hdbuzz.net\)](http://site_address_hdbuzz.net)

Cré le 19 juillet 2018 — Téléchargé à partir de <https://fr.hdbuzz.net/152>

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.

