

## Conférence thérapeutique 2014 sur la maladie de Huntington : premier jour

Conférence Thérapeutique MH 2014 à Palm Springs : rapport sur les sessions scientifiques de la journée



Par Dr Ed Wild 4 mars 2014 Edité par Dr Jeff Carroll

Traduit par Michelle Delabye & Dominique Czaplinski

Initialement publié le 26 février 2014

La conférence thérapeutique sur la maladie de Huntington, qui a lieu chaque année, est le plus grand rassemblement de scientifiques travaillant sur des traitements pour la MH. Voici notre rapport de la journée d'ouverture des sessions scientifiques à la conférence.

### Les sessions du matin : nouvelles opportunités de cibles

09:05 - Bonjour de la conférence thérapeutique sur la maladie de Huntington à Palm Springs. Ed et Jeff ont postés des tweets sur les sessions scientifiques d'aujourd'hui.



*Jim Gusella a présenté, lors de la conférence, des données intéressantes qui suggèrent une variation du gène modifiant le début d'apparition de la MH.*

09:07 - La première session portait sur de 'nouvelles cibles'. Pour les 'chasseurs' de médicaments, une cible représente ce que le médicament pourrait être en mesure de modifier, afin de traiter la M.H.

09:11 - **Dan Lavery**, de CHDI, indique que plus de 80 compagnies pharmaceutiques et biotechnologiques ont exprimé leur intérêt pour des thérapies MH.

09:15 - **William Yang**, Université de Californie à Los Angeles, débute les discussions scientifiques, en posant des questions provoquantes, telles que : “pourquoi la MH prend-elle 30-40 ans à se développer ?”

09:20 - Problème des scientifiques : il existe trop de cibles à choisir ! Beaucoup de choses vont mal dans les cellules ayant la mutation.

09:21 - L'extrémité ‘avant’ de la protéine huntingtine, appelée la ‘région N-terminal’, apparaît être le morceau le plus nuisible.

09:21 - La région N-terminal de la huntingtine contient l'expansion CAG de la mutation et contrôle la manière dont la protéine se comporte avec les cellules.

09:26 - L'équipe de Yang a produit de nouvelles lignées de souris MH pour tester des idées précises sur la façon dont les modifications de N-terminal affectent la progression de la maladie.

09:31 - Le fait de couper juste l'extrémité de N-terminal de la protéine MH entraîne une aggravation importante des symptômes.

09:36 - L'équipe de Yang s'est également intéressée à comprendre comment les processus normaux de vieillissement affectent la progression de la M.H.

09:39 - Lors du processus de vieillissement, l'ADN est endommagé, ce qui est mauvais pour les cellules. Ce type de dégradation est accéléré dans le cadre de la MH, est-ce important ?

09:41 - Le laboratoire de Yang utilise des souris déficientes au niveau de voies spécifiques de réparation de l'ADN, afin de tester l'idée que les dommages subis par l'ADN pourraient contribuer à la maladie de Huntington.

09: 52 - Etonnant: la réduction partielle des taux d'un dommage subi par l'ADN semble permettre aux souris MH d'aller mieux.

09:56 - Comme si la génétique n'était pas assez compliquée, **Ernest Fraenkel**, de MIT, s'est intéressé aux modifications “épigénétiques” dans le cadre de la M.H.

09:58 - “L'épigénétique” est l'étude des changements héréditaires dans la fonction des gènes, ayant lieu sans altération de la séquence ADN.

09:59 - L'équipe de Fraenkel a constaté de vastes changements dans la “programmation de l'ADN” au sein des cellules présentant la mutation MH, ouvrant de nouvelles voies pour la recherche.

10:11 - La programmation “épigénétique” modifiée, observée par l'équipe de Fraenkel, pourrait être utile pour expliquer les changements observés dans la régulation des gènes dans le cadre de la MH.

10:19 - Le laboratoire de Fraenkel cherche également à développer des techniques informatiques pour aider les scientifiques à donner un sens aux énormes ensembles de données.

11:06 - La technologie informatique s'étant améliorée, les chercheurs MH se perdent eux-mêmes

dans les données récoltées concernant les patients et modèles animaux.

11:09 - **Jim Rosinski**, de CHDI, est expert-informaticien spécialisé à donner aux scientifiques un sens aux “grosses données”.

11:15 - **Rosinski** : Nous devons procéder le plus possible à des évaluations à partir de systèmes modèles et de personnes, afin de pouvoir comprendre de quelle manière la mutation est nuisible.

11:16 - **Rosinski** : Nous pouvons espérer que de petits changements dans la chimie et la biologie chez les patients pourraient conduire à de grands avantages sur la durée de vie.

11:21 - Rosinski utilise des techniques de pointe pour étudier de nombreuses souris présentant différentes longueurs de la mutation MH, tout au long de leur vie.

11:22 - Une des techniques utilisée : le séquençage d'ARN, permettant de voir quels sont les gènes “activés” et “inactivés” au cours de la vie d'un modèle murin.

11:24 - Comme prévu, la longueur de répétition CAG est ce qui prédit le plus les changements d'activation des gènes.

11:27 - Chez la souris de Jim Rosinski, le striatum (la partie du cerveau la plus affectée au début de la M.H) a présenté le plus grand nombre de gènes avec une expression altérée.

11:34 - Lorsque plusieurs gènes associés ont modifié la commutation, nous pouvons obtenir des indices sur les fonctions des cellules qui ont été modifiées dans le cadre de la M.H.

11:36 - **Rosinski** : De surprenants changements dans la régulation des gènes ont été observés dans le foie des modèles murins MH.

11:40 - Plus passionnant, Rosinski a révélé que les énormes ensembles de données générées sont ouverts à tous ceux qui veulent les utiliser.

11:41 - Tout scientifique qui souhaiterait analyser cet énorme ensemble de données peut se rendre sur le lien suivant : [http://chdifoundation.org/?page\\_id=911](http://chdifoundation.org/?page_id=911)

11:43 - Lors de la conférence, **Jim Gusella**, chercheur MH depuis longtemps, parle de ses 20 années d'efforts à chercher des « gènes modificateurs » de l'apparition des symptômes de la MH.

11:44 - Un gène modificateur est un gène affectant l'expression de certains autres gènes, ayant pour résultat une apparition plus précoce ou plus tardive des symptômes de la M.H chez une personne.

11:45 - Bien que la mutation dans le gène MH soit toujours responsable de la maladie, des changements dans d'autres gènes peuvent avoir une influence sur la rapidité du développement de la M.H.

11:47 - Sur l'ensemble de notre génome, les changements de séquence sont observés dans une “paire de bases” pour 1000 “paires de bases” du code ADN.

11:49 - Gusella mène une “Genome Wide Association Study”, étude visant à chercher sur l'ensemble du génome les variations influençant le début d'apparition des symptômes MH.

11:53 - De nombreuses études sur les “gènes modificateurs” ont été réalisées pour rechercher des liens entre des variations dans des gènes précis et les symptômes MH.

11:54 - Gusella suggère que ces premières études n'ont pas résisté à l'examen minutieux, et qu'une approche plus globale est nécessaire.

12:00 - Question que se sont posée Gusella et ses collègues : “existe-t-il des variations génétiques qui entraînent une apparition précoce ou tardive de la maladie chez des personnes ?”.

12:02 - Pour chercher une réponse, ils ont utilisé des séquences d'informations issues d'un très grand nombre de patients MH et d'études (Cohorte, Registry, Prédicte, ...)

12:03 - Environ 4 050 ADN de sujets MH ont été analysés pour cette étude ! Ceci montre l'importance de la participation de nombreuses familles MH aux recherches.

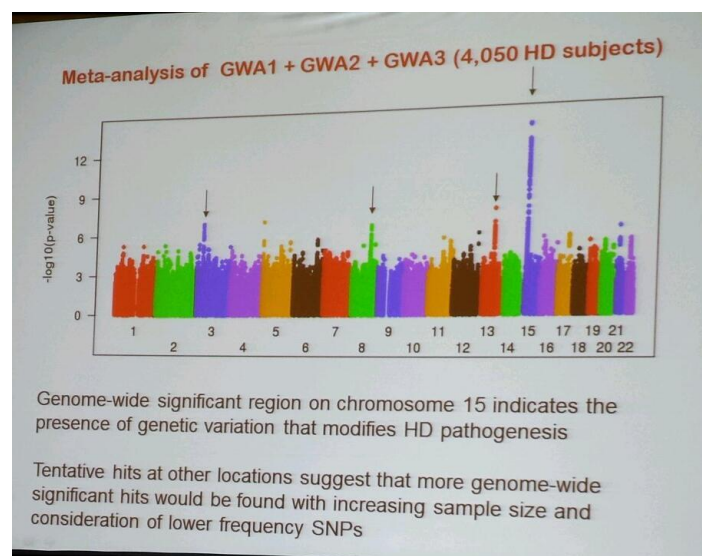
12:04 - Gusella indique qu'il pense avoir trouvé les traces du premier modificateur effectif de l'âge d'apparition de la M.H.

12:08 - Ceci pourrait être un outil puissant : une cartographie plus fine de cette variation de séquences donnera aux scientifiques de nouveaux aperçus sur la façon dont progresse la M.H.

12:11 - Il n'est pas encore établi avec précision quel est le gène spécifique qui modifie l'âge d'apparition de la MH mais cette solution nous rapproche de plus en plus du but.

## Les sessions de l'après-midi : de nouvelles approches thérapeutiques

14:17 - **Jan Vesper**, neurochirurgien en Allemagne, nous décrit son travail concernant l'application d'une technique appelée “stimulation cérébrale profonde (DBS)” sur des patients MH.



*Les données de Gusella portant sur plus de 4 000 patients volontaires suggèrent qu'une*

*modification génétique peut être trouvée sur le chromosome 15.*

14:18 - La stimulation cérébrale profonde utilise de minuscules électrodes afin de stimuler des régions spécifiques du cerveau. A ce sujet sur HDBuzz : <http://en.hdbuzz.net/102>

14:25 - Vesper mène un essai clinique DBS sur six patients MH afin de confirmer que cette approche est bénéfique pour les symptômes moteurs de la MH.

14:35 - Des résultats récents suggèrent un bénéfice sur les mouvements moteurs mais cette technique doit être approfondie car elle est très complexe.

14:36 - Basée sur ces résultats, une plus grande étude est prévue afin d'approfondir la DBS dans le cadre de la M.H à travers des sites d'études multiples.

14:42 - Cette étude DBS débute maintenant en Europe et portera sur vingt patients, afin de vérifier si les bénéfices sont réels pour les patients MH.

14:57 - **Gill Bates** s'est intéressé aux changements dans les tissus musculaires dans la MH en utilisant des modèles murins afin d'étudier les changements qui accompagnent la maladie.

15:00 - Les souris ont des problèmes musculaires et l'information limitée émanant des patients MH suggère qu'ils ont également des problèmes au niveau des muscles.

15:03 - Un des avantages de comprendre les problèmes musculaires dans le cadre de la M.H : pour un traitement, les muscles peuvent être plus accessibles que le cerveau.

15:06 - L'équipe de Bates travaille avec un expert en médicaments qui renforcent les muscles. Ces médicaments ont un effet bénéfique sur les souris.

15:09 - Les souris traitées conservent leur force et perdent moins de poids que les souris non traitées.

15:25 - **Bates** : Plusieurs médicaments testés dans d'autres maladies pourraient avoir des effets similaires à ceux du médicament musculaire testé chez les souris MH.

15:26 - **Bates** : Dans le cadre de la M.H, le muscle est une entité inconnue, de sorte que les avantages possibles de cette approche sont difficiles à prévoir.

16:10 - **Chris Colwell**, UCLA, parle du "rythme circadien" ; la capacité du corps à réguler des choses en fonction du jour et de la nuit.

16:11 - Certains rythmes circadiens, tels que l'endormissement et le réveil, sont évidents.

16:13 - D'autres, comme les changements hormonaux, le sont moins.

16:14 - D'autres rythmes circadiens incluent des changements de température corporelle, de rythme cardiaque et de pression artérielle. Beaucoup de ces rythmes se dégradent chez les souris MH, ainsi que chez les humains.

16:17 - Beaucoup d'entre eux deviennent moins fiables lors du vieillissement normal. Ainsi, les

changements dans la MH pourraient être des formes exagérées de cela.

16:19 - Le cerveau contrôle les rythmes circadiens en utilisant des signaux électriques et chimiques. Les cerveaux des souris ne génèrent pas de rythmes électriques normaux.

16:21 - La raison selon laquelle les rythmes circadiens faiblissent assez tôt dans les cerveaux MH n'est pas encore très claire. Mais ces changements pourraient être importants et potentiellement traitables.

16:23 - D'autres organes, tels le foie, les reins et les poumons ont également des rythmes circadiens. Ils sont contrôlés par le cerveau.

16:23 - Ces horloges des organes "périphériques" pourraient également être endommagées par l'action du gène MH, présent dans chaque cellule.

16:29 - A lire des articles d'HDBuzz sur le sommeil et la MH : <http://en.hdbuzz.net/120> et <http://en.hdbuzz.net/115>

16:34- Voici notre article sur la mélatonine, un traitement possible pour les problèmes de sommeil. C'est une hormone du sommeil réduite dans la MH. <http://en.hdbuzz.net/057>

16:43 - Le dernier intervenant final est **Beth Stevens** du Boston Children's hospital.

16: 43 - Il étudie les synapses, les connexions entre les neurones.

16:44 - Il existe des connexions inattendues entre les synapses et le système immunitaire.

16:46 - Des produits chimiques, appelés protéines complémentaires, impliquées dans le système immunitaire, contrôlent également la formation des synapses.

16:47 - Les synapses se forment et se brisent constamment dans nos cerveaux mais le processus se dégrade dans le cadre de la M.H.

16:49 - Une étape importante du développement du cerveau est la coupe des synapses indésirables.

16:49 - La coupe des synapses est en partie contrôlée par l'activité électrique des neurones. Les connexions utilisés sont susceptibles de survivre.

16:52 - La déconnexion des synapses indésirables est contrôlée au niveau moléculaire par un complément protéiné appelé C1q.

16:54 - Les microglies, cellules immunitaires du cerveau, peuvent produire du Q1q. Il est en fait utilisé pour lutter contre des envahisseurs indésirables, tels que les bactéries.

16:55 - Mais le C1q peut également étiqueter les synapses qui ont besoin d'être éliminées.

16:59 - Une fois étiquetées par le Q1q, les microglies arrivent et avalent les synapses indésirables.

17:04 - Quel rapport avec la M.H ? Nous savons qu'il y a trop de compléments dans les cerveaux MH. Ceci pourrait-il contribuer aux problèmes des synapses ?

17:05 - Les microglies ne se conduisent également pas bien dans la MH, elles sont hyperactives. Ceci pourrait-il influencer le fait qu'elles soient avalées de manière incorrecte ?

17:06 - Stevens étudie maintenant les microglies et les protéines complémentaires dans les modèles murins MH.

17:09 - Dans les cerveaux des souris MH, la protéine complémentaire cible-t-elle les cellules les plus vulnérables et accélère-t-elle les dommages ?

17:12 - **Stevens** : Il semblerait que, dans les cerveaux des souris MH, les protéines complémentaires collées aux synapses sont effectivement liées à la perte des synapses.

17:13 - **Stevens** : Ce lien entre le système immunitaire et les synapses dans le cadre de la MH suggère que la restauration de la fonction immunitaire normale pourrait être utile.

17:15 - Stevens a développé de nouveaux moyens pour l'étude et la mesure des interactions entre les compléments, les microglies et les synapses dans la MH.

## Conclusions du jour

Cette journée a été remplie de sciences exaltantes. Des années de travaux en clinique et en laboratoire viennent à maturité et il est clair que le rythme de la recherche dans le cadre de la maladie de Huntington ne cesse d'augmenter. Après vingt années de travaux, les chercheurs sont en mesure d'analyser un nombre suffisant de patients MH pour commencer à identifier, de manière fiable, des gènes dont la variation contribue à l'âge d'apparition de la maladie. Les fondateurs d'HDBuzz ont vu un énorme ensemble de données MH, publié sur internet afin que tout chercheur puisse les analyser. Les scientifiques examinent la MH dans tout le corps, et non seulement au niveau du cerveau, fournissant l'espoir pour de nouvelles interventions thérapeutiques. La journée de demain s'annonce tout aussi passionnante, alors surveiller la prochaine mise en ligne demain soir!

---

*Dr Wild a reçu des financements de la part de la fondation CHDI, organisation à but non lucratif qui accueille la Conférence thérapeutique. Les frais de déplacement et d'hébergement du Dr Wild ont été couverts par la fondation CHDI car ses travaux de recherche ont remporté le prix de l'affiche lors de la Conférence thérapeutique 2013. Dr Carroll n'a aucun intérêt à déclarer. Ni la fondation CHDI, ni aucune autre entité n'a de contrôle éditorial sur le contenu de HDBuzz. [Pour plus d'informations sur notre politique d'information voir notre FAQ ...](#)*

---

## GLOSSAIRE

**Stimulation cérébrale profonde** Stimulation directe du cerveau en utilisant des impulsions électriques

**Protéine huntingtine** La protéine produite par le gène MH.

**répétition CAG** Le segment d'ADN, situé au début du gène HD, qui contient la séquence CAG répétée de nombreuses fois, anormalement longue chez les personnes qui développeront la MH

**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

**microglies** Les cellules immunitaires du cerveau

**Mélatonine** Une hormone produite par l'épiphyse (ou glande pinéale), importante pour le contrôle du sommeil.

**hormone** messagers chimiques, produits par les glandes et relâchés dans le sang qui modifient le comportement des autres parties du corps

**cohorte** un groupe de participants dans une étude de recherche clinique

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

**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/159>

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.