

## Conception d'une meilleure souris (piège) : un nouveau modèle de la maladie de Huntington

Un nouveau modèle murin offre un aperçu de la maladie de Huntington

Par Melissa Christianson | 26 mars 2015 | Edité par Dr Jeff Carroll

Traduit par Michelle Delabye & Dominique Czaplinski | Initialement publié le 16 mars 2015

---

**D**ans le cadre de la maladie de Huntington, la plupart des recherches sont réalisées en utilisant des modèles animaux reproduisant la maladie de Huntington. Cependant, ceux-ci ne reproduisent généralement que quelques-uns des symptômes de la maladie et certains symptômes principaux n'apparaissent chez aucun modèle. A ce jour, de nouvelles recherches passionnantes ont permis de grands progrès s'agissant de ces problèmes – et nous informent en même temps sur la maladie.

### Une recette pour la maladie

La maladie de Huntington est causée par une modification spécifique d'un seul gène humain. Le gène huntingtin lui-même est normalement énorme – plus de dix fois la taille du gène humain moyen – et il est encore plus énorme dans le cadre de la maladie de huntington car une petite section se répète trop souvent.



*Tout comme une recette de cookies décrit comment les faire, le gène huntingtin décrit comment faire la protéine huntingtine.*

*Crédits graphiques: Free Images*

Bien qu'un peu de répétition puisse ne pas sembler être important, le problème devient clair lorsque nous nous souvenons que les gènes sont des **manuels d'instructions** : ils fournissent aux cellules de notre corps la façon de produire les protéines dont elles ont besoin pour fonctionner correctement. Par analogie, penser à ce qui pourrait arriver si vous répétiez une étape dans les instructions de fabrication de cookies aux pépites de chocolat – si au lieu d'ajouter uniquement deux tasses de farine, vous en ajoutiez deux tasses, puis deux autres tasses et encore deux autres tasses. Même si votre pâte contiendrait encore tous les bons ingrédients, les cookies conçus pourraient être des galets aux pépites de chocolat au lieu d'être particulièrement moelleux.

Ceci est semblable à ce qui passe dans le cadre de la maladie de Huntington. Tout comme la recette des cookies fournit des instructions quant à leur conception, le gène huntingtin fournit les instructions de fabrication de la protéine. Lorsqu'il y a des répétitions supplémentaires dans le gène, la protéine n'est pas produite de manière correcte.

Malheureusement, même si nous savons exactement ce qui ne va pas avec la recette génétique dans le cadre de la maladie de Huntington, nous ne comprenons toujours pas la manière de réparer la protéine.

## Ici, là et partout

Une partie des raisons pour laquelle les scientifiques n'ont pas encore compris cela : ils ne connaissent pas le rôle normal de la protéine huntingtine et pas conséquent, comment la modification de la recette génétique affecte son rôle.

Pour la plupart des protéines présentes dans une cellule, l'endroit où elles se trouvent fournit un gros indice de ce qu'elles font. Si le rôle d'une protéine est de protéger l'ADN, vous la trouverez juste à côté de l'ADN de la cellule. Si le rôle d'une protéine est de déplacer des choses à l'intérieur ou à l'extérieur de la cellule, vous la trouverez aux frontières de la cellule.

Cependant pour la protéine Huntingtine, cette stratégie ne fonctionne tout simplement pas car cette protéine est **partout**. Elle n'est pas seulement présente dans notre cerveau. Elle l'est dans les muscles, dans la peau et dans chaque autre cellule du corps humain.

Pire encore, elle est présente à plusieurs endroits à l'intérieur de toutes les cellules. Si nous imaginons que la cellule est une usine, alors chaque cellule dispose de deux principaux éléments : l'usine où tout le travail s'effectue (le cytoplasme) et la salle de contrôle où les commandes sont émises et les décisions prises (le noyau). La protéine huntingtine est présente à ces deux endroits.

Dans la mesure où la protéine est ainsi répandue, il est vraiment difficile pour les scientifiques de découvrir pourquoi ses changements conduisent aux symptômes que nous retrouvons dans la maladie humaine.

## Des souris et des hommes ... et des vers, des mouches, des singes

«La plupart des modèles animaux MH présentent un ou quelques symptômes, et certains symptômes humains principaux n'apparaissent pas du tout. »

Heureusement, des scientifiques du monde entier étudient ce problème. Pour s'aider, ils utilisent des astuces génétiques pour reproduire la modification génétique de la maladie de Huntington chez des animaux. En travaillant avec des vers, des mouches des fruits, des souris, des rats et des singes – un véritable arche d'espèces différentes – les scientifiques peuvent alors se poser des questions précises au sujet de la maladie d'une façon impossible, ou contraire à l'éthique, à réaliser chez les humains.

Même s'il est tentant de penser à cette astuce génétique en tant que 'reproduction' de la maladie de Huntington chez des animaux, il est important de se rappeler que Huntington est une maladie très humaine. En effet, la plupart des modèles animaux MH ne présentent actuellement que quelques-uns des symptômes et certains symptômes principaux de la maladie humaine n'apparaissent pas du tout chez des modèles animaux.

## **Concevons une meilleure souris (piège)**

Afin de résoudre ce problème, les scientifiques du laboratoire de William Yang, de l'Université de Californie Los Angeles (UCLA), ont décidé de faire un modèle murin de la maladie de Huntington se situant à un stade suivant. Ce modèle n'a débuté avec aucune souris ordinaire mais plutôt avec une souris génétiquement modifiée, particulière, porteuse du gène huntingtin humain et comportant toutes ses répétitions supplémentaires.

Cependant, les scientifiques de UCLA soupçonnaient que d'autres parties du gène huntingtin étaient également importantes. En particulier, ils se sont intéressés à une petite section située au tout début du gène, avant les répétitions. Cette petite section détermine l'endroit où va la protéine huntingtine à l'intérieur des cellules : si elle se dirige vers le cytoplasme (l'usine) ou le noyau (salle de contrôle). La plupart des modèles MH ignorent cette section du gène mais les scientifiques de UCLA ont pensé qu'elle pourrait avoir un impact sur les symptômes de la maladie.

Ils ont testé cette idée en mettant au point la souris Version 2.0 (version améliorée de la souris précitée). Pour ce faire, ils ont pris deux versions différentes du gène huntingtin humain – un gène avec une longueur normale et un avec des répétitions supplémentaires, responsables de la maladie. Dans chaque version, ils ont supprimé la petite section située au début du gène. Il s'agit d'une petite, mais potentiellement importante, modification – tel que briser la pointe d'un crayon. Ils ont alors réinstallé chaque version au sein des souris et se sont demandé si ces souris pourraient développer les mêmes symptômes MH que ceux des adultes.

## **Les résultats sont connus**

Vous savez que ces scientifiques ont constaté quelque chose d'intéressant – sinon, vous ne liriez pas sur HDBuzz l'article portant sur leurs travaux.

Les scientifiques de UCLA ont constaté que les souris porteuses de la version longue du gène ont développé des symptômes semblables à ceux de la MH, alors même que les souris porteuses de la version normale se portaient bien. Ce résultat était attendu puisque que la version longue cause des symptômes semblables à ceux de la MH chez beaucoup d'animaux différents.

Cependant, ces symptômes se sont manifestés **beaucoup plus tôt** et étaient **beaucoup plus graves** que ceux lorsque la petite section située au tout début du gène (la pointe du crayon) était laissée intacte.



*Dans leur nouveau modèle, les scientifiques ont pris des versions normales et des versions longues du gène huntingtin, supprimé un petit morceau situé au tout début du gène (équivalent à la pointe d'un crayon), et inséré ces gènes chez les souris.*

Cependant, le plus intéressant était le **type** de symptômes présentés par les souris affectées. Ces souris ont développé des troubles moteurs spécifiques, présenté une aggravation progressive des problèmes de la marche et des chutes spontanées, qui sont **remarquablement semblables** aux symptômes présentés par les individus atteints de la maladie. Les scientifiques **n'ont auparavant jamais reproduit** ces symptômes importants, lors de précédentes recherches, lesquels peuvent engendrer un handicap important pour les personnes atteintes de la maladie de Huntington.

Outre ces nouveaux symptômes, les souris affectées ont également imité beaucoup d'autres caractéristiques importantes de la maladie de Huntington, telles que la perte cellulaire et la perte de poids.

## Et maintenant ?

Ces nouvelles souris apportent à la communauté MH un puissant outil car elles fournissent une nouvelle façon de disséquer le pourquoi et le comment de l'apparition des principaux symptômes de la maladie. Elles pourront également être utiles pour des tests précoces afin de savoir si des traitements potentiels améliorent ces principaux symptômes.

En outre, ces souris aident déjà les scientifiques à mieux comprendre le fonctionnement de la protéine huntingtine – comme savoir l'endroit où elle fait son business. En étudiant ces nouvelles souris, les scientifiques ont appris à se concentrer sur l'emplacement – ce qui importe vraiment le

plus, c'est l'endroit où se dirige la protéine huntingtine dans une cellule. Lorsque trop de protéine se trouve à l'intérieur de la salle de contrôle (noyau), les symptômes s'aggravent.

## Où allons-nous à partir d'ici ?

Si vous avez été très attentifs, vous avez pu noter que **toute** la recherche évoquée ici a été réalisée chez des souris. Dans la mesure où Huntington est une maladie humaine, nous devons prendre toutes ces nouvelles découvertes passionnantes avec réserve : davantage de travaux sont nécessaires pour montrer que ces mêmes choses se vérifient chez les humains.

En outre, bien que le nouvel modèle reproduise très bien les symptômes semblables à ceux de la MH, celui-ci nécessite une modification de l'ADN (la suppression de la petite section située au tout début du gène), laquelle n'a pas lieu dans le cadre de la maladie humaine. Les scientifiques s'emploient encore à comprendre à la fois pourquoi cette modification supplémentaire affecte les symptômes chez des souris et ce que cela signifie pour la maladie humaine. Enfin, bien que les nouvelles informations que nous apprenons seront certainement utiles pour le développement et le test de traitements pour la maladie de Huntington, ces recherches elles-mêmes **ne sont pas un traitement**. Par conséquent, les effets directs de ces nouvelles recherches pour la communauté des patients sont encore dans un futur lointain. Néanmoins, ces nouvelles découvertes sont très passionnantes car chaque petit plus que nous apprenons à propos de la maladie de Huntington, du gène et de la protéine, trace la route vers un traitement efficace plus rapide et plus harmonieux.

---

*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.

**Noyau** Une partie de la cellule qui contient les gènes (ADN)

---

© 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://site_address_hdbuzz.net)

Cré le 5 septembre 2018 — Téléchargé à partir de <https://fr.hdbuzz.net/193>

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.