

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

Une vaste étude révèle de nouveaux 'gènes modificateurs' de la maladie de Huntington



GeM-HD identifie des pistes solides dans la chasse aux variations génétiques affectant l'âge d'apparition de la MH

Par Dr Jeff Carroll le 2 septembre 2015

Edité par Dr Ed Wild; Traduit par Michelle Delabye & Dominique Czaplinski

Initialement publié le 31 juillet 2015

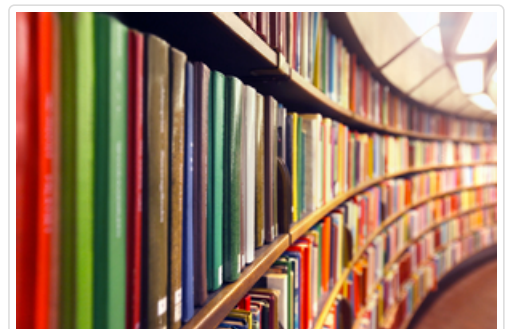
Même si tous les patients atteints de la maladie de Huntington ont une mutation du même gène, l'âge auquel ceux-ci développent les symptômes varie considérablement. Un consortium international de chercheurs MH vient de publier une étude marquante portant sur les différences génétiques existant entre les individus, ce qui pourrait expliquer une partie de cette variabilité et fournir certaines nouvelles cibles tentantes pour la découverte de médicaments.

Tailles CAG et apparition

La mutation responsable de tous les cas de maladie de Huntington a été découverte en 1993 par une équipe internationale de chercheurs, appelée 'groupe de recherche collaborative MH'. Ces pionniers scientifiques ont découvert un gène ayant une répétition de lettres de l'ADN : C-A-G. Chez les personnes atteintes de la MH, cette répétition est plus longue que la normale. Une personne ayant 40 ou plus de 'répétitions CAG' dans le gène développera la maladie de Huntington à un moment donné.

Les chercheurs ont surnommé ce gène, le gène **huntingtin** (Pourquoi ? Parce que les scientifiques aiment les noms de gènes qui se terminent par "-in", comme albumine ou hémoglobines).

Ils ont rapidement réalisé que les patients MH ne possédaient pas tous le même nombre de répétitions CAG dans leur copie mutante du gène huntingtin. La longueur moyenne chez des personnes ayant la MH est d'environ 42, mais certaines répétitions sont beaucoup plus longues – parfois au-delà de 100. Ceci s'est avéré être vraiment important car en moyenne, les personnes ayant de plus longues répétitions CAG ont tendance à présenter précocement les symptômes MH.



Le consortium GEM a identifié quelques régions où les différences génétiques influent sur l'âge d'apparition des symptômes MH, comme identifier quelques livres dans une bibliothèque en comportant des milliers.

Le nombre de CAG est la principale chose qui explique pourquoi différentes personnes présentent des symptômes à des âges différents.

Mais un mystère lancinant persiste : les personnes ayant le **même** nombre de répétitions CAG avaient parfois des âges très différents lors de l'apparition des symptômes. Par exemple, deux personnes ayant 42 répétitions pourraient développer des symptômes à des années, voire des décennies, d'intervalle.

Cela signifie que le nombre de CAG n'est pas toute l'histoire. C'est également la raison pour laquelle le nombre de CAG n'est pas, dans la plupart des cas, très utile pour tenter de prédire l'âge auquel une personne en particulier développera les symptômes - pour la plupart des personnes, tout ce que nous pouvons dire, c'est que s'il y a 40 répétitions ou plus, la maladie de Huntington se développera à un moment donné.

Pendant des années, des scientifiques ont pensé qu'une partie de la variation dans l'âge d'apparition pourrait être due à **des différences génétiques dans des gènes autres que le gène Huntingtin** - communément appelés **gènes modificateurs**.

La recherche de modificateurs

Pendant longtemps, la recherche de gènes modificateurs a présenté un intérêt pour les chercheurs MH et le 29 juillet 2015, une nouvelle et vaste étude a été publiée, décrivant la plus grande étude portant sur des gènes modificateurs jamais réalisée dans le cadre de la maladie de Huntington.

Vous pouvez imaginer ces différences génétiques existant entre les personnes comme des 'expériences de la nature'. La plupart de celles-ci ne produisent pas d'effets notables, alors que d'autres ont des effets plus ou moins subtils sur la manière dont fonctionne le corps. Celles qui nous intéressent sont celles qui accélèrent ou ralentissent les dommages causés par le gène huntingtin anormal, ayant pour effet un développement plus précoce ou plus tardif que prévu des symptômes.

Donc, à l'intérieur de chaque cellule de toutes les personnes atteintes de la MH, la nature gère effectivement une expérience longue de plusieurs décennies ! Chaque personne possède son propre ensemble de différences génétiques jouant lentement au fil du temps, et le résultat de l'expérience est que ces différences ont pour effet une apparition précoce ou tardive des symptômes MH.

Trouver le signal dans le bruit

Ce qui est cool dans la génétique, c'est que nous savons déjà que ces différences existent, et des technologies génétiques modernes nous permettent de les trouver plus rapidement, plus facilement et plus efficacement dans l'ADN d'une personne qu'auparavant.

La recherche dans tout le code ADN ou le génome d'une personne, aux fins de rechercher des différences individuelles influençant une maladie, est appelée une



Bien qu'ils les aient réduites massivement, plus de 3 milliards de lettres ADN en seulement quelques milliers, ils ne savent pas encore avec exactitude quels gènes sont différents.

“**étude d’association pangénomique**” ou GWAS
(prononcé ‘Gii-wass’).



L’inconvénient de ce type d’étude est que chacun de nous possède des milliers de ces petites différences génétiques qui nous rendent uniques. Mais, même si l’apparition de la maladie est vraiment précoce ou tardive chez une personne, il est impossible de savoir laquelle de ces nombreuses différences génétiques a été responsable de la modification du développement de la maladie de Huntington chez cette personne.

Mais si nous examinons l’ADN de plusieurs milliers d’individus, des différences très importantes commencent à se démarquer. Si la MH apparaît précocement chez un millier de personnes présentant toutes une différence spécifique, c’est qu’un fragment d’ADN qu’elles ont en commun est probablement important.

Le consortium GeM-HD

Heureusement, des centres cliniques, à travers le monde, ont pendant des années – parfois même des décennies – recueilli des échantillons d’ADN et des informations sur la maladie auprès de familles MH. Une équipe de chercheurs génétiques MH, très dévouée, menée par les Drs. Jong-Min et Jim Gusella, a conduit un groupe appelé les gènes modificateurs de la maladie de Huntington ou **consortium GeM-HD** aux fins de travailler sur ce problème.

L’équipe a rassemblé des échantillons d’ADN provenant de groupes cliniques et de vastes études comprenant PHAROS, COHORT, TREND-HD, PREDICT-HD and HD-MAPS. La mise en commun de tous ces échantillons d’ADN a abouti à la sélection de **4 000 patients MH** environ pour lesquels l’ADN et des informations sur l’âge d’apparition de la MH étaient disponibles.

La découverte

A l’issue de cet énorme effort sur plusieurs années, les chercheurs ont trouvé ce qu’ils cherchaient. Des différences dans au moins deux, et probablement trois, régions de l’ADN étaient fortement liées avec une apparition précoce ou tardive de la maladie de Huntington.

Par exemple, chez des personnes ayant l’une de ces petites différences génétiques, la maladie est apparue six ans plus tôt, en moyenne, que ce nous pouvions prédire à partir de leur nombre CAG. Une autre différence dans un fragment voisin de l’ADN a eu un effet contraire : un retard d’un an et demi environ dans l’apparition des symptômes.

Jusqu’à présent, les chercheurs avaient seulement identifié des petites régions d’ADN contenant ces différences influentes. Bien qu’ils les aient réduites massivement, plus



Un certain nombre de gènes identifiés sont impliqués dans la réparation et le maintien de notre ADN - un indice possible sur la manière dont ils peuvent influencer sur l’âge d’apparition de la MH.

de 3 milliards de lettres ADN en seulement quelques milliers, ils ne savent pas encore avec exactitude quels gènes sont modifiés chez les sujets qu'ils ont étudiés.

C'est comme s'ils avaient examiné une énorme bibliothèque et avaient trouvé le bon livre mais devaient encore trouver la page exacte leur indiquant la différence génétique qui conduit à ces modifications dans l'âge d'apparition.

L'impact

Un point important de cette étude : elle prouve que l'âge d'apparition de la maladie de Huntington peut être décalé.

Avec un peu d'aide, la nature a braqué un projecteur lumineux sur une petite liste de gènes et a dit "Hé ! Si vous pouvez rendre le travail de ce gène meilleur ou pire, vous pouvez changer le cours de la maladie de Huntington !".

Si nous pouvons identifier avec précision la différence génétique ayant pour effet d'avancer de six ans l'âge d'apparition des symptômes chez les patients MH, nous pourrions alors essayer de fabriquer un médicament qui ciblerait ce gène, ou modifier ses effets au sein des cellules, afin de les protéger au lieu d'accélérer l'apparition de la MH.

Vous pouvez être sûrs que les chercheurs MH ont commencé à regarder intensément sous ce projecteur.

Réparation défectueuse de l'ADN ?

Les travaux de l'équipe GeM-HD se sont terminés avec une expérience pensée intelligemment. Ils ont limité la traque à environ dix gènes seulement se situant dans le bon voisinage pour modifier l'âge d'apparition des symptômes de la MH.

Chacun de nos vingt milles gènes effectue des tâches différentes. Certains fabriquent des enzymes qui décomposent nos sucres et produisent de l'énergie. D'autres servent d'étagères à l'ADN lui-même, aidant les cellules à lire leur propre code ADN.

Existe-t-il des fonctions communes parmi la dizaine de gènes pouvant contribuer à l'accélération ou au ralentissement de l'apparition de la MH ? En fait, oui ; les chercheurs ont remarqué qu'un nombre surprenant de gènes se situant dans le bon voisinage avaient quelque chose à voir avec la réparation de l'ADN.

Notre code ADN est si important que les cellules travaillent beaucoup pour le maintenir exempt d'erreurs. Comme fait tout le reste de nos cellules, les instructions pour fabriquer



Cette percée n'a été possible que grâce aux milliers de personnes issues de familles MH qui se sont portées volontaires pour participer à des études de recherche.

cette machinerie de réparation de l'ADN sont stockées dans nos gènes. Et plusieurs de ces gènes de réparation de l'ADN sont parmi ceux que le feu des projecteurs de l'équipe GeM-HD a éclairés.

Les conclusions de l'équipe du consortium GeM-HD ont donné du poids à une idée qui, depuis un certain temps, était celle selon laquelle les dommages à l'ADN – en particulier dans le cerveau – pourraient faire partie du processus qui rend malades les cellules du cerveau dans le cadre de la MH.

Le message à retenir

Il s'agit d'une étude marquante qui ouvre de nouvelles pistes dans la recherche génétique et la découverte de médicaments, lesquelles sont parmi les choses les plus importantes depuis la découverte du gène en 1993.

Fondamentalement, cette percée n'a été possible que grâce à la participation de milliers de volontaires à des études de recherche clinique. Il est important de rappeler que la participation à la recherche peut avoir des avantages dépassant ceux que nous imaginons lorsque nous nous inscrivons à une étude.

Vous pourriez vous demander si ces différences génétiques nouvellement identifiées pourraient être testées chez des personnes afin d'essayer de prédire avec plus de précision quand une personne porteuse de la mutation MH développera les symptômes. Il s'agit d'une possibilité théorique pour l'avenir mais nous n'en sommes pas encore là. Nous devons tout d'abord établir avec exactitude les gènes impliqués et comprendre comment ils modifient le cours de la maladie de Huntington.

Plus important, cette étude démontre que l'âge d'apparition des symptômes de la maladie de Huntington peut être modifié. Nous ne nous demandons plus s'il est possible de décaler le début de la maladie de Huntington car les expériences de la nature ont démontré que cela était possible.

Maintenant, le défi est de transformer ces nouvelles observations génétiques en traitements. Soyez rassurés, les chercheurs se précipiteront pour poursuivre ces résultats aussi rapidement que possible.

Jeff Carroll, auteur de cet article, est formé avec le Dr Marcy MacDonald, membre du Consortium des gènes modificateurs de la maladie de Huntington (GeM-HD). Le Dr Marcy MacDonald n'est pas impliquée dans la décision d'écrire cet article. Pour plus d'informations sur notre politique d'information voir notre FAQ ...

Glossaire

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

© 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 17 janvier 2018 — Téléchargé à partir de <https://fr.hdbuzz.net/200>