

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

## Nouvel outil pour évaluer les résultats d'essais cliniques sur la maladie de Huntington



Un meilleur outil pour les essais MH ! Un moyen innovant pour évaluer la huntingtine mutante à l'extérieur du cerveau

Par Megan Krench le 18 septembre 2015

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

Initialement publié le 3 septembre 2015

*Lorsque des patients participent à des essais cliniques, il est nécessaire d'avoir un certain type de mesure afin de savoir si le nouveau traitement a fonctionné. Il est important de connaître deux choses essentielles : que faut-il évaluer et comment l'évaluer. Dans le cadre de la maladie de Huntington, ces obstacles ont depuis des années contrarié les scientifiques et les médecins. La dernière étude propose une nouvelle approche astucieuse pour surmonter ces deux défis d'une nouvelle manière. Ces résultats pourraient offrir un outil précieux pour étudier de nouvelles thérapies MH faisant l'objet d'essais cliniques.*

Que faut-il évaluer et comment l'évaluer : cela semble simple. Et parfois, ça l'est. Par exemple, pour tester un nouveau médicament anti-cholestérol, les médecins prélèvent le sang des patients après le traitement, évaluent le taux de cholestérol et le comparent au taux connu avant le traitement. Dans ce cas, "le quoi" est évident (le cholestérol) et "le comment" est simple car le cholestérol est une grande substance semblable à la graisse, laquelle peut être facilement séparée du sang et être évaluée.

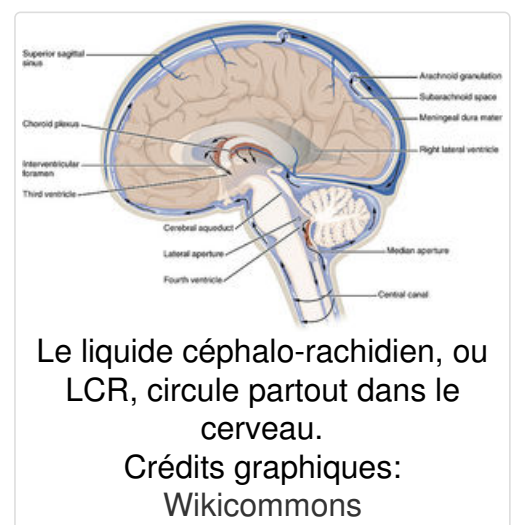
Mais dans le cadre des essais cliniques MH, "quoi" et "comment" sont beaucoup plus compliqués.

### “Le quoi”

La maladie de Huntington est causée par une mutation génétique modifiant la composition de la protéine huntingtine et la rendant toxique. Cette protéine huntingtine mutante, surnoise, présente dans les neurones, provoque tous les cas de MH. La huntingtine mutante interfère avec de nombreuses fonctions neuronales vitales, notamment le transport des marchandises cellulaires, la régulation des gènes et la production d'énergie.

La huntingtine mutante réside normalement à l'intérieur des cellules, notamment des cellules du cerveau. Mais

l'évaluation des taux de la huntingtine mutante présente à l'intérieur du cerveau nécessite une



biopsie de celui-ci – pas vraiment idéal, si vous pouvez l'éviter. La recherche a donc porté sur des moyens moins invasifs pour quantifier cette protéine.

Rappelez-vous, je viens juste de vous dire que la huntingtine est normalement trouvée à l'intérieur des cellules du cerveau. Eh bien, ce n'est pas toujours le cas. Parfois, la huntingtine mutante est libérée – peut-être à la suite de la mort des neurones. Lorsqu'une cellule du cerveau meurt, les membranes se décomposent, permettant au contenu de s'échapper. Ce qui signifie qu'une quantité de huntingtine mutante, qui était contenue dans les cellules, est maintenant libre. Le cerveau nettoie rapidement le désordre causé par la mort cellulaire, mais avant d'être détruite, une partie du contenu voyage à travers le liquide dans lequel baigne le cerveau, appelé liquide céphalo-rachidien.

Le liquide céphalo-rachidien circule partout dans le cerveau et la moelle épinière. Les médecins peuvent insérer une aiguille fine dans l'espace situé sous la moelle épinière et prélever une petite quantité de ce liquide. Lors de son analyse, les médecins réussissent à avoir un petit aperçu de ce qui se passe à l'intérieur du cerveau sans de biopsie du cerveau.

Une nouvelle étude menée par les Drs Amber Southwell, Michael Hayden et leurs collègues pose la question suivante : "pouvons-nous évaluer les taux de la huntingtine mutante présente dans le liquide céphalo-rachidien et les utiliser pour connaître les taux de cette huntingtine présente dans le cerveau ?". Et la réponse est oui !

Les chercheurs ont trois éléments de preuve soutenant cette nouvelle découverte passionnante.

Ils ont commencé par évaluer les taux de la protéine huntingtine mutante dans le liquide céphalo-rachidien de personnes porteuses de la mutation MH. Ils ont prélevé des échantillons chez ces personnes à différents stades de la maladie : stades avancés, stades moyens et avant l'apparition des symptômes. Les chercheurs ont voulu voir si les taux de la huntingtine mutante augmentaient dans le liquide céphalo-rachidien lors de la progression de la maladie.

Ainsi qu'ils l'ont prévu, les taux de la huntingtine mutante étaient très élevés dans le liquide céphalo-rachidien des personnes qui étaient à des stades plus avancés de la maladie, et ils étaient plus faibles au cours des premiers stades. Le pourquoi de cet état de fait n'est pas clair ; peut-être est-ce dû au fait que davantage de neurones sont morts au cours de la maladie, davantage de protéines huntingtine sont libérées mais d'autres études seront nécessaires pour savoir si cela est le cas.

Bien que la corrélation était prometteuse, les chercheurs ont voulu aller plus loin afin de confirmer que la mort des neurones était bien à l'origine de la présence de la huntingtine mutante dans le liquide céphalo-rachidien. Ils se sont donc tournés vers la souris.



Lorsque les cellules commencent à mourir, ils observent une hausse brutale des taux de huntingtine dans le liquide céphalo-rachidien.



Les chercheurs ont empoisonné une petite partie des cellules du cerveau. Lorsque les cellules ont commencé à mourir, ils ont observé une hausse brutale des taux de la huntingtine mutante dans le liquide céphalo-rachidien. Ceci pourrait être dû au fait que les cellules mourantes déversent leur contenu dans le cerveau, qu'une partie de celui-ci, y compris la huntingtine mutante, voyage à travers le liquide céphalo-rachidien.

## Outils de silençage de la huntingtine

L'une des applications les plus utiles de l'évaluation de taux de la huntingtine mutante dans le liquide céphalo-rachidien pourrait être des tests portant sur de nouvelles thérapies MH. Une voie de recherche prometteuse est de réduire les taux de la protéine huntingtine mutante. Par exemple, un nouveau type d'approche thérapeutique MH, appelé le silençage génique, vise à ralentir ou à stopper l'évolution de la maladie en réduisant les taux de la huntingtine mutante (Cliquez ici pour accéder à un article HDBuzz sur le silençage génique : <http://en.hdbuzz.net/023>).

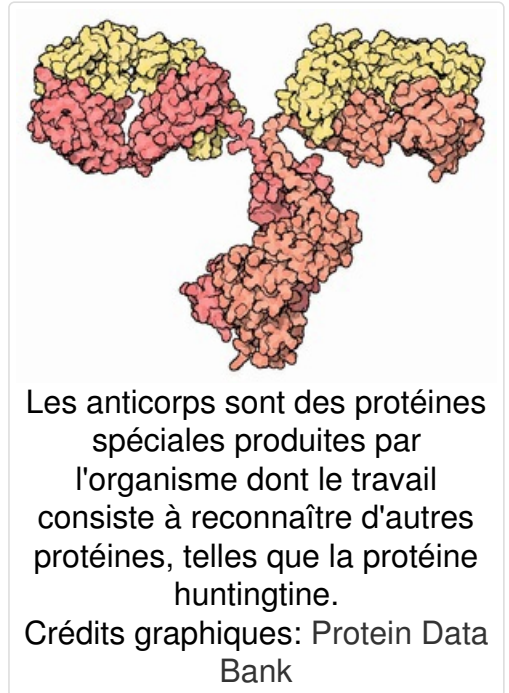
Pour preuve du concept, les chercheurs ont traité des modèles murins MH avec des médicaments de silençage génique connus pour réduire les taux de la huntingtine mutante dans le cerveau. Lorsqu'ils ont prélevé des échantillons chez les animaux traités, ils ont constaté que les taux de la huntingtine mutante avaient diminué dans le liquide céphalo-rachidien. Ce qui suggère que l'évaluation de la huntingtine mutante dans le liquide céphalo-rachidien peut être une bonne mesure pour évaluer l'efficacité des médicaments de silençage génique dans le cadre d'essais cliniques.

### “Le comment”

L'idée d'évaluer les taux de la huntingtine mutante dans le liquide céphalo-rachidien n'est pas nouvelle mais cela pose un énorme défi technique. Comme expliqué dans cet article HDBuzz (<http://en.hdbuzz.net/197>), la huntingtine mutante est seulement une des nombreuses protéines présentes dans le liquide céphalo-rachidien. L'isoler et en évaluer les taux, c'est comme chercher une aiguille dans une botte de foin.

Mais l'autre découverte importante est une nouvelle méthode ultra-sensible d'évaluation des taux de la huntingtine mutante dans le liquide céphalo-rachidien.

La technique utilise une paire de protéines, appelées anticorps, lesquelles reconnaissent spécifiquement la huntingtine mutante et se lient à celle-ci et non sur d'autres protéines présentes dans le liquide céphalo-rachidien. En fait, les anticorps sont tellement spécifiques qu'ils ne reconnaissent que la huntingtine mutante toxique, et pas la huntingtine normale et



saine qui est également produite chez les patients MH. Fait important, on peut identifier la huntingtine mutante flottant seule dans le liquide céphalo-rachidien ou liée à d'autres protéines dans un groupe multi-protéines, là où elle niche généralement.

L'un des anticorps de la paire est lié à un grain extrêmement petit, et l'autre à un marqueur lumineux. Les anticorps agrippent la huntingtine mutante. Les grains sont ensuite collectés, entraînant la huntingtine avec eux. Enfin, les grains, ainsi que la huntingtine mutante, sont introduits dans une machine spéciale qui détecte la lumière émise par le marqueur, ce qui permet de quantifier la huntingtine mutante (plus lumineux = plus d'anticorps = plus de huntingtine mutante). Cette combinaison d'anticorps très spécifiques et l'évaluation de la lumière ont donné aux médecins et chercheurs un autre outil fiable pour évaluer les taux de la huntingtine mutante dans le liquide céphalo-rachidien.



Les chercheurs qui mettent au point des essais portant sur le silençage génique disposent d'un nouvel outil puissant pour voir comment ces médicaments agissent.



Cette nouvelle technique complète une autre technique récemment décrite, utilisant des méthodes semblables qui ont abouti à des résultats similaires (<http://en.hdbuzz.net/197>). Fait passionnant, cette nouvelle étude apporte la première preuve selon laquelle la protéine huntingtine mutante évaluée dans le liquide céphalo-rachidien provient du cerveau, probablement des cellules mourantes. Plus important encore, le traitement du cerveau avec des médicaments réduisant les taux de la huntingtine mutante conduit à des changements rapides des taux de celle-ci dans le liquide céphalo-rachidien.

Ce qui signifie que, quelles que soient ces nouvelles techniques utilisées pour évaluer la huntingtine, les chercheurs qui mettent au point des essais portant sur le silençage génique disposent d'un nouvel outil puissant pour voir comment ces médicaments agissent. Nous sommes très enthousiastes s'agissant de ces essais, le premier d'entre eux a juste débuté maintenant, et cette technique est un nouvel ajout puissant pour tester ces médicaments chez les patients MH.

---

*Les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêt Pour plus d'informations sur notre politique d'information voir notre FAQ ...*

---

## Glossaire

**Liquide céphalo-rachidien** Un liquide clair produit par le cerveau, entourant et soutenant le cerveau et la moelle épinière.

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

**silençage génique** Une approche pour traiter la MH, utilisant des molécules ciblant les cellules pour leur intimiser de ne pas produire la protéine huntingtine nuisible

**thérapeutique** traitements

**efficacité** Une mesure pour savoir si un traitement fonctionne ou pas

---

© 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 10 juillet 2017 — Téléchargé à partir de <https://fr.hdbuzz.net/201>