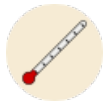


Actualités à propos de la recherche sur la maladie de Huntington. Expliqué simplement. Écrit par des scientifiques. Pour la communauté mondiale HD.

Le recyclage d'un traitement offre une nouvelle perspective sur la MH



Un traitement existant donne un boost aux cellules MH du cerveau mais plus de tests sont requis pour l'essai clinique

Par Leora Fox le 11 mars 2016

Edité par Dr Jeff Carroll; Traduit par Laurie Galvan

Initialement publié le 15 décembre 2015

Des chercheurs ont trouvé une connexion entre MH et une protéine régulant l'énergie appelée PPAR-delta. Un traitement existant boosterait PPAR-delta et aurait un effet protecteur dans les cellules MH ainsi que dans les souris; mais avant de le tester en essai clinique, nous allons devoir faire plus de recherches et de tests.

Recyclage de thérapies

Il est déjà arrivé que de nouveaux médicaments démontrés sûrs pour les patients n'aient en fait pas d'effet pour traiter la maladie pour laquelle ils ont été créés. Dans un tel cas, les scientifiques retournent à la paillasse pour faire de nouveaux tests sur des cellules et des souris pour mieux comprendre leurs fonctions. En fin de compte, cette connaissance permet d'avoir un médicament sûr qui pourra être recyclé pour une autre maladie.

Récemment, un traitement anti-diabétique sûr mais peu efficace a été testé dans des expériences liées à la maladie de Huntington. Ce traitement agit sur une protéine trouvée à l'intérieur de la plupart des cellules, appelée **PPAR-delta**. Normalement, PPAR-delta aide les cellules à réguler leur énergie notamment les cellules du cerveau et adipeuses.

Cette nouvelle recherche dans MH confirme à quel point il est important que PPAR-delta alimente les cellules saines du cerveau - et montre que la mutation de la MH peut interférer avec la manière dont PPAR-delta fait son travail. Dans les cellules MH et les souris, l'utilisation d'un traitement qui booste PPAR-delta promet des cellules plus saines et démontre une amélioration de leur comportement. C'est très intéressant, mais plus de tests sont nécessaires avant qu'on puisse le tester chez les patients de la MH.



Normalement, PPAR-delta joue un rôle dans l'aide à la coordination du métabolisme cellulaire en contrôlant l'allumage et l'extinction des gènes.

PPAR-delta est un facteur de transcription important

Les scientifiques travaillant sur la MH se sont intéressés à PPAR-delta car cette protéine a un rôle très important dans la cellule. Comme des employés dans une usine, chaque protéine dans une cellule agit avec une hiérarchie de coordination et de contrôle.

Certaines protéines accompagnent et supervisent un petit groupe de protéines, d'autres vérifient le travail des superviseurs et agissent comme sous chef, ainsi de suite jusqu'au directeur. Toutes les cellules n'ont pas vraiment un directeur mais les décisions clés sont prises dans le noyau de la cellule, le centre de contrôle, où l'ADN est stocké.

PPAR-delta est une cible intéressante pour les recherches sur la MH car elle est au centre de contrôle: c'est une protéine appelée "facteur de transcription". Ces protéines initialisent et coordonnent le processus qui crée les protéines à partir de l'ADN en décidant quelles protéines ont besoin d'être construites pour garder la cellule en bon état de fonctionnement.

Quand une protéine comme PPAR-delta est un centre névralgique d'action nécessaire pour la cellule, elle est appelée "maître régulateur". Cette fonction centrale de coordination cellulaire en tant que facteur de transcription, fait de PPAR-delta un bon candidat comme cible thérapeutique dans la MH.

PPAR-delta et la MH dans une boîte de Pétri

Un groupe de scientifique de l'université de Californie à San Diego, dirigé par Albert La Spada, s'intéresse aux rôles des facteurs de transcriptions dans la MH depuis des années.

Dans leur dernière publication ils ont testé si des certains facteurs de transcription interagissent physiquement avec la protéine huntingtine, et PPAR-delta est l'un d'être-eux. Pourquoi s'intéressait à ça ?

PPAR-delta est chargée des opérations de constructions et de maintien de la *mitochondrie*, la centrale électrique de la cellule. Les cellules du cerveau ont un métabolisme élevé et ont donc besoin de beaucoup d'énergie pour survivre. Les cellules cérébrales du striatum, région principalement atteintes dans la MH, sont très susceptibles aux problèmes liés à la mitochondrie, donc PPAR-delta pourrait être très important à cet endroit.

L'équipe de Dr. La Spada a testé de mettre les protéines PPAR-delta et la huntingtine ensemble dans une boîte de Pétri pour voir si elles interagissent car c'est un bon indicateur pour savoir si elles travaillent ensemble. Ils ont aussi trouvé que les mutations de la MH sur la protéine huntingtine diminuent les interactions avec PPAR-delta et causent des problèmes dans la mitochondrie qui contribuent à l'endommagement puis à la mort de la cellule.



L'anatomie et le comportement des souris sans PPAR-delta dans le striatum sont similaires avec les souris de la MH. Elles ont des dommages striataux et des difficultés avec les tâches cognitives et motrices. Avoir moins de PPAR-delta dans le striatum est une mauvaise nouvelle et les conséquences ressemblent étrangement au souris MH.



Les chercheurs pourraient réparer les neurones endommagés de la MH (toujours dans la boîte de Pétri) en les traitant avec un *agoniste* de PPAR-delta - un traitement qui “booste” les actions de PPAR-delta en la rendant plus efficace à réguler l'énergie. Ce traitement appelé KD3010, a été développé par une compagnie de biotech qui n'existe plus comme un traitement pour lutter contre le diabète. Quand KD3010 a été administré aux cellules de la MH dans une boîtes de Pétri, il a fait du bon boulot en protégeant leur mitochondries contre la MH.

Passons aux mammifères

Le groupe de recherche de San Diego a fait de nombreuses recherches sur les cellules et les souris pour montrer que PPAR-delta est important pour la mitochondrie et essentiel pour un cerveau en bonne santé. C'est déjà une énorme contribution per se, mais ils se sont aussi intéressés à l'interaction entre PPAR-delta et MH.

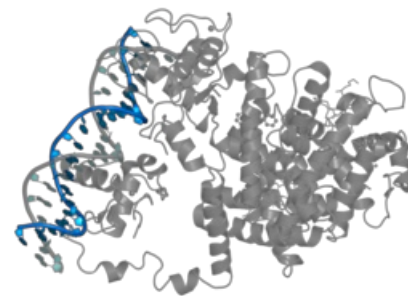
Afin d'explorer cette voie, ils ont utilisé un technique génétique qui consiste à enlever PPAR-delta des cellules du striatum. En d'autres mots, Est-ce-que les cellules peuvent fonctionner si le chef démissionne ? et comment cela affecte l'organisme?

De manière intéressante, l'anatomie et le comportement des souris sans PPAR-delta dans le striatum sont similaires au souris de la MH. Elles sont des dommages au striatum et des difficultés avec leur mouvements ainsi qu'à effectuer des tâches cognitives. Donc avoir moins de PPAR-delta dans le striatum est pas une bonne nouvelle et les conséquences ressemblent beaucoup à celles des souris de la MH. Ce résultat supporte l'idée que perdre la fonction de PPAR-delta peut contribuer à la MH et que donc booster l'activité de PPAR-delta serait une bonne stratégie thérapeutique.

La prochaine étape était de tester KD3010 sensé booster PPAR-delta dans les souris MH. Les chercheurs ont observé des neurones en meilleures santé, des améliorations moyennes des mouvements et du comportement ainsi qu'une légère augmentation de l'espérance de vie chez les souris traitées avec KD3010.

Potentiel pour un essai clinique - possiblement

PPAR-delta et son agoniste KD3010 ont fait grand bruit dans les infos car c'est très intéressant quand un traitement sûr montre des résultats prometteurs chez les souris et les cellules. Néanmoins le passage en essai clinique doit être traité avec précaution. Bien que les



Dans le noyau des cellules, les molécules comme PPAR (en gris) se lie directement sur l'ADN (bleu) , ce qui aide les cellules à savoir quel gène est utilisé à tout moment

Crédits graphiques: Protein Data Bank



Néanmoins, si KD3010 tient la route pendant les prochaines expériences, il sera bien plus facile d'aller à l'essai clinique pour la MH.



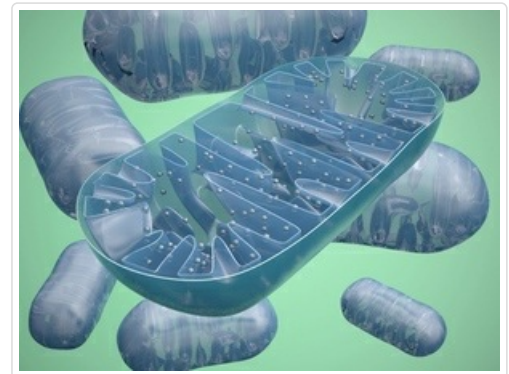
chercheurs ont fait un pas de géant en comprenant le rôle de PPAR-delta dans le cerveau, sa connexion avec la MH a besoin d'être confirmé avant qu'on commence à tester KD3010 chez les patients de la MH.

Voilà ce que nous savons. 1- PPAR-delta est définitivement important pour le bon fonctionnement du cerveau et il interagit directement avec la protéine huntingtine. 2- nous savons que la mutation sur la huntingtine modifie cette interaction avec PPAR-delta ce qui l'empêche de fonctionner normalement. 3- l'augmentation de PPAR-delta dans les cellules de la MH les protègent elles et leurs mitochondries.

Nous devons considérer certains aspects afin d'utiliser KD3010 comme traitement dans le futur. Les chercheurs ont uniquement testé ce traitement dans un seul modèle de la MH et ont observé des résultats moyens sur l'amélioration du comportement. Bien que ce travail montre un lien entre PPAR-delta et la huntingtine, il n'est peut-être pas nécessaire de tester KD3010 chez des patients, avant d'avoir démontré des résultats solides sur son efficacité dans différents modèles de la MH.

C'est aussi la première fois que le rôle PPAR-delta a été étudié dans le cerveau. Avant d'administrer un médicament "boosteur" pour une maladie cérébrale, il est critique de bien comprendre le rôle de coordination entre les cellules et notamment son interaction directe ou pas avec d'autres protéines et voies de signalisations.

Néanmoins, si KD3010 tient la route pendant les prochaines expériences, il sera bien plus facile d'aller à l'essai clinique pour la MH. Ce travail a permis de montrer que l'étude des "maîtres régulateurs" est pertinente pour la MH et va perdurer pour promouvoir la découverte de traitements innovants aussi bien nouveaux qu'anciens.



Un des rôles principaux de PPAR-delta est l'aide à la régulation des mitochondries, la centrale électrique de la cellule

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

Glossaire

facteur de transcription une protéine qui contrôle les gènes. En réponse à des signaux en provenance de l'intérieur et de l'extérieur de la cellule, les facteurs de transcription s'attachent à l'ADN ce qui conduit à l'activation ou la désactivation de gène, à la sur ou sous production des protéines correspondantes

Protéine huntingtine La protéine produite par le gène 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

transcription la première étape de la fabrication d'une protéine à partir de la recette stockée dans un gène. La transcription est le mécanisme suivant lequel une copie d'un gène est fabriquée à partir de l'ARN, ce messager chimique semblable à l'ADN.

mitochondrie petites machines à l'intérieur de nos cellules qui transforment le carburant en énergie pour permettre à celles-ci de fonctionner

Métabolisme Le processus cellulaire qui capture les nutriments et les transforme en énergie pour créer des "briques" servant à construire et réparer les cellules.

efficacité Une mesure pour savoir si un traitement fonctionne ou pas

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

© 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 17 juillet 2017 — Téléchargé à partir de <https://fr.hdbuzz.net/208>