

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

## Conférence Thérapeutique sur la maladie de Huntington 2016- Jour 1



Protéines and ADN- Jeff et Ed font le résumé du jour 1 de la Conférence Thérapeutique sur la MH 2016.

Par Dr Ed Wild le 1 mars 2016

Edité par Dr Jeff Carroll; Traduit par Laura Paermentier

Initialement publié le 24 février 2016

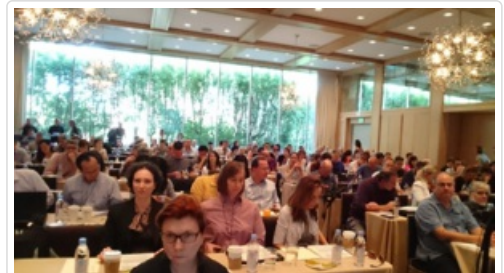
---

*Le mois de février annonce le retour de la conférence thérapeutique de la maladie de Huntington à Palm Springs, où se retrouvent les leaders scientifiques mondiaux !*

### Lundi soir, les dernières nouvelles de CHDI

Avant le début officiel de la conférence, le personnel de la fondation CHDI partagent les derniers développements scientifiques excitants.

**Tom Vogt**, vice président de Discovery et Systems Biology chez CHDI, fait la mise au point sur les efforts de CHDI pour mieux comprendre la MH. Vogt rappelle à l'audience cette immense étude publiée cette année qui a révélé les gènes qui modifient l'âge d'apparition de la MH. Ces gènes peuvent nous aider à mieux comprendre comment la MH apparaît, mais ils peuvent aussi devenir une cible importante pour la recherche thérapeutique. Pour arriver à ce résultat, l'équipe de chercheurs a récollecté des échantillons sanguins (ADN) de milliers de patients volontaires. Une autre étude importante, cette fois ci sur les souris atteintes de la MH, a permis de fournir une énorme quantité de données sur la façon dont la mutation de la MH influence différents tissus. Ce qui est formidable, c'est que ces données sont disponibles en ligne, et n'importe quel chercheur qui souhaite avoir access à ces données (humaines et souris) peut les trouver sur <https://www.hdinhd.org/>



La Conférence Thérapeutique annuelle est la réunion la plus importante de scientifiques dédiés au développement de nouveaux traitements pour la MH.

**Celia Dominguez**, Vice president du département Chimie chez CHDI, nous parle des efforts de CHDI en matière de développement pharmaceutique. Etudier des patients atteints de la MH et avoir des modèles animaux est important, mais au bout du compte, il faut aussi une équipe de chimistes qui développent des nouveaux traitements pour ces patients. Dominguez et son équipe ne se concentrent pas seulement sur les médicaments expérimentaux, ils travaillent aussi sur d'autres nouveaux produits qui complètent et élargissent le champ d'action des docteurs et scientifiques. Cette équipe recherche des molécules chimiques qui diminuent la

quantité de protéine de Huntingtine mutante -la cause même de la maladie de Huntington. Dominguez explique les efforts de CHDI dans le développement de médicaments qui aident les cellules à résister aux dégâts de l'ADN(dans le cas de la MH, on observe une accumulation de cet ADN abimé). Des études sur des souris suggèrent qu'en modifiant la façon dont les cellules font face au dégât de leur ADN peut améliorer des symptômes apparentés à la MH. Mais les souris ne sont pas des humains,et donc les chercheurs essaient de trouver des molécules chimiques qui reproduisent les effets observés chez les souris. Finalement, Dominguez explique leurs efforts pour trouver une molécule qui permettrait d'inspecter le cerveau des patients MH. Une étiquette chimique qui permettrait de mesurer la quantité de protéine huntingtine nuisible dans le cerveau de patients vivants ! L'équipe de Dominguez utilise des données de tissus animal et humain pour vérifier si cette nouvelle étiquette chimique fait bien ce qu'elle est supposée faire. Les données préliminaires semblent prometteuses, et nous nous approchons rapidement vers les premiers essais chez des personnes porteuses de la mutation MH. Si ceci marche chez des humains, les essais de silençage génique disposeraient d'un excellent moyen de démontrer leur efficacité

**Prof. Cristina Sampaio** fait le tour des programmes cliniques de CHDI, en particulier l'étude ENROLL HD qui sert de plateforme pour les essais thérapeutiques. CHDI est désireux de développer des études bien conçues -ce qui signifie "des études qui comprennent un nombre suffisamment important de participants afin de pouvoir réellement répondre aux questions posées. CHDI veut aussi faire en sorte que ces données soient disponibles pour toute la communauté de recherche.

## **Mardi matin -la protéine huntingtine.**

La conférence thérapeutique MH 2016 commence par une session sur la protéine huntingtine - cette protéine faite à partir du gène de Huntington. **Prof. Elena Cattaneo** nous rappelle que le gène de la MH est vraiment ancien -il est apparu pour la première fois il y a 800 millions d'années! Des années avant que la MH n'apparaisse que chez les humains, on retrouve déjà ce gène chez les anémones de mer et les moisissures. C'est un gène difficile à étudier, notamment en raison de sa taille, 10 fois plus grand que le gène moyen humain. Les cellules utilisent une recette pour construire des protéines qui elles-mêmes travaillent dans les cellules. Donc, s'il existe un gène de huntington, il existe aussi une protéine (protéine de huntingtine). Il est fort probable que ce soit la protéine de huntingtine elle-même, et non le gène, qui soit responsable des dégâts cellulaires qui provoquent la maladie. La session de ce matin se concentre sur cette ancienne et importante protéine. Mieux comprendre cette protéine nous permettra de produire des meilleurs traitements pour la MH dans le futur.

*Ralf Langen\**, USC, utilise une série de techniques d'imagerie avancées pour essayer de prendre une photo de la protéine de Huntingtine. Son équipe travaille sur des morceaux purifiés de la protéine de Huntingtine dont ils peuvent déduire la forme grâce à des outils sophistiqués. En effet,c'est grâce à leur forme particulière que les protéines peuvent faire leur boulot dans les cellules. La recherche de Langen est donc critique pour apprendre ce que la protéine de Huntingtine fait vraiment. Qui plus est, et peut-être même de façon plus importante, Langen

essaye de comprendre comment la mutation MH change la structure de la protéine de Huntingtine. Une des caractéristiques bizarres de la protéine de Huntingtine mutante, c'est qu'elle forme de agrégats/amas à l'intérieur des cellules. Certains chercheurs pensent que ce sont ces agrégats, plutôt que la protéine en soi, qui sont la cause du problème des cellules cérébrales. Finalement, cette équipe essaye aussi de comprendre comment la structure d'une protéine de huntingtine individuelle change de forme lorsqu'elle forme des agrégats.

**Hilal Lashuel** est un autre chercheur qui s'intéresse aussi à la forme de la protéine de Huntingtine, et plus particulièrement, à la façon dont la forme de cette protéine répond aux "modifications post-translacionnelles" ! Après avoir été fabriquées dans une cellule, les protéines se laissent "décorer" par une étiquette chimique particulière qui change leur forme. Comme la fonction de chaque protéine est définie par sa forme, dans ce cas-ci, ces petites étiquettes changent de façon subtile la fonction des protéines dans les cellules. Pourquoi donc s'intéresse-t-on tellement à ces "étiquettes chimiques" sur la protéine de Huntingtine? Des études sur des souris ont montré que certaines étiquettes spécifiques rendent la protéine de huntingtine moins toxique. L'équipe de Lashuel a développé des techniques chimiques permettant la fabrication de larges quantités de protéine de Huntingtine sur lesquelles ils peuvent ajouter n'importe quelle étiquette désirée. Ceci leur permet d'étudier l'impact de différentes combinaisons d'étiquettes sur la forme et la fonction de la protéine de Huntingtine.

**Scott Zeitlin**, chercheur chevronné, essaye lui aussi de comprendre les particularités de la partie de la protéine de huntingtine qui est anormalement modifiée dans la MH. Au lieu d'utiliser des test tubes et de la chimie, Zeitlin utilise des souris chez qui des petits morceaux du gène de Huntington ont été enlevés. En effet, la façon la plus facile d'étudier ce qu'une partie d'ADN fait est simplement de l'enlever du gène et voir ce qui se passe! Chose surprenante, Zeitlin a découvert que l'on peut enlever des parties importantes du gène de Huntington sans que cela n'ait un impact majeur sur les souris. Zeitlin essaye aussi de voir si supprimer des parties importantes du gène de Huntington rend les souris plus symptomatiques ou non.

« Lorsque l'ADN est abimé, il doit être réparé, mais il semblerait que ce mécanisme normal de réparation de l'ADN tourne mal lorsque confronté à une expansion CAG au sein du gène de Huntington



**Fred Saudou** de l'INSERM, nous parle ensuite de son travail sur la protéine de Huntingtine et son rôle dans les cellules-qui reste un peu un mystère- La théorie principale est que la mutation génétique change la façon dont la protéine de Huntingtine se comporte dans les cellules, en devenant plus toxique pour les neurones. Saudou nous dit que "la protéine de Huntingtine est une grande protéine avec des régions à ressorts qui ressemblent un peu à un tas de ressorts emmêlés ensemble. Un rôle bien connu de la protéine de Huntingtine est qu'elle aide le mouvement des molécules chimiques dans les cellules. Elle aide à distribuer dans les régions les plus profondes du cerveau une molécule importante appelée BDNF. BDNF est nécessaire à la santé des cellules du striatum (une de ces régions profondes

du cerveau), mais dans le cas de la MH, moins de BDNF arrive dans le striatum et les cellules du striatum meurent. Les problèmes de livraison de BDNF vers le striatum est peut être dû au fait que la protéine de Huntingtine n'a pas assez d'énergie pour assurer une livraison à bon port." Saudou a étudié ce qu'il se passe quand la protéine de huntingtine est coupée en deux, en utilisant un enzyme de découpage de protéine (enzyme emprunté à un virus): de façon surprenante, il a constaté que DEUX coupures, et non une, étaient nécessaires pour rendre la protéine mutante de Huntingtine toxique pour les cellules.

Ceci est bien intéressant - jusqu'ici, on pensait qu'une coupure, au bon endroit, suffisait. Saudou a trouvé que la portion terminale de la protéine de Huntingtine (la portion "C" terminale) semble plus importante qu'on ne le pensait. Il semblerait que certains morceaux de la partie C terminale de la protéine de Huntingtine sont toxiques, même si la protéine elle-même n'est pas mutante. Super intéressant! Mais puisque la protéine non mutante n'est pas toxique, il doit exister une certaine interaction entre le terminal C et la partie qui est modifiée dans la protéine mutante. Saudou a trouvé que la partie C terminale de la protéine de huntingtine interfère avec une autre protéine appelée Dynamin 1, qui joue un rôle important dans le transport. Ce travail de Saudou est en continuation.

Ensuite, c'est au tour de **Ihn Sik Seong** de Massachusetts General Hospital. Seong a développé des techniques de purification qu'il a appliquées à la protéine de Huntingtine, afin de pouvoir en étudier la structure. À l'aide d'un super microscope électronique très puissant, Seong a développé un modèle qui représente la protéine de huntingtine. Comme il peut travailler sur la protéine normale de huntingtine et sur la protéine mutante de huntingtine, il est donc capable de voir comment la mutation génétique change la forme de la protéine. Son modèle suggère que la protéine de huntingtine est pliée sur elle-même, et forme un vide/un creux un peu comme une balle de tennis. Et pour terminer comme on avait commencé, Seong nous explique qu'il travaille en ce moment à comprendre comment les étiquettes chimiques (modifications post-translacionnelles) changent la protéine.

Excellente session ! Toute cette science de base explique l'impact de la mutation génétique sur la forme de la protéine de huntingtine, et pave le chemin des découvertes à venir.

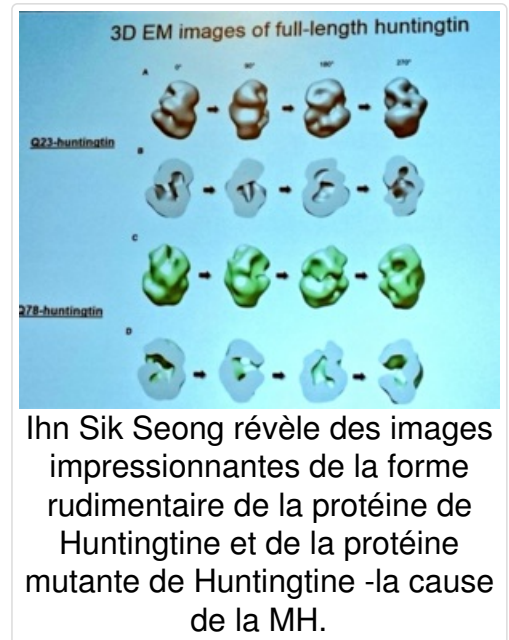
## **mardi après-midi - ADN et ARN**

Cette après-midi, nous continuons avec le thème science de base, mais nous quittons les protéines pour parler de l'ADN. Restez branchés!

**Steve Horvath**, UCLA, est intéressé par les changements chimiques de l'ADN qui se produisent au cours du vieillissement. Horvath explique qu'un des ces changements est si reproductible qu'il est possible de l'utiliser comme indicateur du vieillissement cellulaire, à l'instar d'une horloge génétique. En utilisant cette horloge génétique, Horvath a constaté que différentes parties du corps vieillissent selon des rythmes différents. Dès lors, qu'en est-il du cerveau des personnes affectées par une maladie cérébrale, comme la MH? Ces cerveaux vieillissent-ils plus rapidement que ceux des personnes non affectées par une maladie cérébrale? Oui - en utilisant cette nouvelle méthode d'horloge génétique, Horvath constate que les cerveaux MH ont l'air

plus âgé que leur vrai âge chronologique.

**Karine Merienne** étudie la “transcription” dans la MH. La transcription est un mécanisme grâce auquel les cellules décident quelles données génétiques recopier. Chaque cellule du corps humain contient à peu près 25 000 gènes que nous avons tous hérité de notre père et notre mère. Les cellules cérébrales ont besoin d'activer les gènes “cérébraux”, les cellules de la peau ont besoin d'activer les gènes de la peau etc.. La “transcription” est ce mécanisme qui assure l'activation des gènes désirés. Ce mécanisme ne fonctionne pas bien dans le cerveau des gens MH; en étudiant des souris atteintes de MH, Merienne a constaté qu'une étape spécifique de la transcription semble abîmée. Un traitement expérimental qui améliore ce mécanisme précis semble protéger les performances de mémoire de ces souris.



Ihn Sik Seong révèle des images impressionnantes de la forme rudimentaire de la protéine de Huntingtine et de la protéine mutante de Huntingtine -la cause de la MH.

**Vanessa Wheeler** étudie comment la mutation responsable de la MH se détériore dans certains tissus au fil des années. Chaque personne avec la MH a hérité d'un changement bien précis dans leur ADN : une expansion de la séquence “C-A-G” dans leur gène de Huntington. Chez les gens atteints de la MH, cette répétition CAG est toujours plus longue que la normale (au moins 36 répétitions). En général, une longue répétition est associée avec un âge plus précoce d'apparition de symptômes, bien qu'il existe des variations d'une personne à l'autre. L'équipe de Wheeler a remarqué un phénomène bizarre : dans certains tissus, la répétition CAG a tendance à s'allonger avec le vieillissement. Ceci se passe tout particulièrement dans le striatum, qui est aussi la partie du cerveau la plus affectée dans la MH.

Wheeler cherche à comprendre pourquoi la longueur de la répétition CAG dans le gène de Huntington change (augmente) au fil du temps. Wheeler et son équipe ont observé que c'est un procédé de réparation de l'ADN qui provoque ce phénomène; en effet, lorsque l'ADN est abîmé, il doit être réparé, mais il semblerait que ce mécanisme de réparation de l'ADN tourne mal lorsque confronté à une expansion CAG au sein du gène de Huntington. Une étude récente de patients MH suggère que les différences d'âge d'apparition de symptômes entre les patients peuvent s'expliquer par des différences de ce mécanisme de réparation. Wheeler a conduit de nouvelles expériences sur de nouvelles souris afin de mieux comprendre ce procédé “d'expansion CAG”.

Ensuite, c'est au tour de **Laura Ranum** de l'université de Floride; elle nous parle d'une nouvelle idée controversable. Prenez le mot “CART”. Si on vous demande de lire les trois premières lettres, vous lirez “CAR”. Mais si vous lisez les trois premières lettres en commençant par la deuxième lettre, vous lirez “ART”. Quelque chose de semblable se passe lorsque les cellules lisent l'ADN. La plupart du temps, la lecture de l'ADN se passe bien et commence au bon endroit, mais de temps en temps, un petit saut se passe et l'ADN est lu dans le désordre, ce qui entraîne une production de messages ARN et protéines inattendus. Parfois, l'ADN est même lu à

l'envers, ce qui a pour conséquence de produire des messages ARN ou protéines "cachés". Ranum a découvert ce mécanisme loufoque de lecture de l'ADN et l'a appelé \*transcription ARN\* (RAN transcription, en anglais, qui par coïncidence sonne un peu comme le début de son nom). Dans la MH, nous savons que quand l'ADN est lu de façon NORMALE, cela produit la protéine mutante de huntingtine, qui est toxique pour les neurones. La question que Ranum se pose est de savoir si la protéine mutante de huntingtine est le seul produit toxique, ou si le mécanisme de transcription ARN qui tourne mal est aussi responsable de la production d'un ARN toxique ou d'autres protéines toxiques. Ranum et son équipe ont étudié des échantillons de cerveau de personnes décédées de la MH et ont trouvé ces protéines bizarres dans certaines parties du cerveau. C'est un point de départ, mais leur présence ne signifie pas nécessairement un problème toxique. Ranum a réussi à montrer que les protéines ARN peuvent être toxiques dans des cellules de laboratoire, mais cela ne se passe peut-être pas dans tout le cerveau.

*Ray Truant\** (McMaster university) cherche à comprendre le rôle de la protéine de Huntingtine normale, et comment la mutation responsable de la MH affecte ce rôle. Comme beaucoup d'autres présentateurs entendus ce matin, Truant est particulièrement intéressé par les étiquettes chimiques qui peuvent décorer la protéine de Huntingtine. Au moyen de microscopes robotiques et de programmes informatiques sophistiqués, Truant analyse les effets des médicaments sur les cellules de MH et suit la protéine de Huntingtine dans les cellules exposées à différents stress. Truant a ainsi découvert qu'une molécule chimique particulière, la kinétine, aide les cellules mutantes de Huntington à rester en bonne santé. Traiter des souris MH avec de la kinétine améliore certains symptômes MH, ce qui supporte l'idée que la kinétine pourrait jouer un rôle positif. Un énorme programme de recherche par l'équipe de Truant a aussi montré que la kinétine pourrait être impliquée dans les dégâts de l'ADN. Leur hypothèse est que la kinétine aide la protéine mutante de Huntingtine à faire un meilleur boulot en répondant aux dégâts de l'ADN. La présentation de Truant rejoint ainsi les autres présentations de ce matin -au sujet du rôle possible de la protéine de huntingtine sur les dégâts de l'ADN. Truant suggère d'étudier la kinétine en tant que potentiel traitement.

---

*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.

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

**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

**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 messenger chimique semblable à l'ADN.

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

**BDNF** Facteur neurotrophique dérivé du cerveau : un facteur de croissance qui peut être en mesure de protéger les neurones dans le cadre de la MH

**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 17 janvier 2018 — Téléchargé à partir de <https://fr.hdbuzz.net/212>