Les avantages de la migration mis en évidence dans la M.H.

MH, une maladie développementale ? La MH empêche les neurones de migrer lors du développement du cerveau

Par Dr Michael Flower | 17 mars 2017 | Edité par Professor Ed Wild
Traduit par Michelle Delabye & Dominique Czaplinski
Initialement publié le 10 février 2017

La huntingtine, la protéine responsable de la maladie de Huntington, est essentielle au développement du fœtus mais on ne sait pas encore exactement quel rôle elle joue dans ce processus complexe. Normalement, les neurones débutent leur vie au plus profond du cerveau en développement, migrent vers la surface et constituent ensuite un réseau de connexions avec d'autres neurones ; mais l'équipe de Sandrine Humbert a montré que les neurones n'ayant pas de huntingtine sont bloqués, n'atteignant jamais l'endroit où ils devaient se rendre. Les neurones ayant la huntingtine mutée ne sont pas meilleurs que ceux qui en manquent complètement. Cependant la réintroduction de la huntingtine normale, ou de protéines par lesquelles elle agit, permet aux neurones de migrer à nouveau normalement ; ce qui offre de nouvelles façons alléchantes pour traiter la maladie de Huntington.

Comment fabrique-t-on un cerveau ?

Nous commençons tous notre vie en tant que cellule unique lorsque l'ovule de notre mère est fécondé par le spermatozoïde de notre père. Cette cellule se divise à plusieurs reprises, devenant d'abord un amas rond de cellules, puis se développant dans une structure appelée un embryon. Le long du dos de l'embryon, une étroite bande se replie vers l'intérieur, formant un tube allant du haut en bas. C'est ce 'tube neural' qui forme notre système nerveux – notre cerveau, notre moelle épinière et tous nos nerfs. La paroi du tube comporte plusieurs couches. Les cellules nerveuses, appelées neurones, sont créées dans la couche située le plus à l'intérieur, proche du centre rempli de liquide.

On sait que la protéine huntingtine est importante pour le développement du cerveau chez les embryons, mais cette étude nous en apprend davantage sur le pourquoi et le comment.

Chaque neurone envoie deux prolongements, comme des doigts, l'un vers la surface externe du cerveau en développement et l'autre vers le centre du tube. Ce changement conduit les neurones à se déplacer vers la surface extérieure, se développant au fur et à mesure. Les scientifiques appellent cela la migration. Finalement, la couche externe du cerveau, appelée le cortex, se remplit de neurones. Une fois que les neurones atteignent la surface du cerveau, ils envoient davantage de prolongements, lesquels entrent en contact avec d'autres neurones pour communiquer des signaux.

Le cortex est la clé de tous nos processus de pensée, avec différentes parties prenant en charge différents domaines tels que la sensation, le mouvement et la personnalité. Les maladies qui perturbent le développement du cerveau sont connues sous le nom de troubles du développement neurologique, et peuvent engendrer des changements dans la structure du cerveau qui nuisent aux processus de pensée ou provoquent des crises.

Comment la protéine huntingtine influence-t-elle le développement cérébral ?

On sait déjà que la protéine huntingtine est importante pour la fabrication d'un embryon car les embryons de souris ayant un faible taux de huntingtine ont des défauts dans leurs systèmes nerveux, et ceux qui en manquent ne survivent même pas à la naissance. Cependant, on ne sait pas ce que la huntingtine fait réellement de si important lors du développement embryonnaire. L'équipe de Sandrine Humbert s'est penchée là-dessus.

Cette équipe a réduit au silence le gène huntingtin dans les neurones d'embryons murins à un stade précoce de leur développement. Bien que les neurones se soient développés, ils n'ont pas envoyé les deux prolongements, et n'ont pas migré vers la surface du cerveau, et par conséquent, le cortex a fini par être plus mince. De nombreux neurones ont été bloqués dans les couches profondes du cerveau, n'atteignant jamais le cortex. Même ceux qui atteignaient le cortex ne semblaient pas normaux, déployant moins de connexions vers d'autres neurones. Ces défauts ne se sont pas améliorés avec le temps et étaient toujours présents lorsque les souris ont grandi.

L'inactivation de la huntingtine à un stade ultérieur, après que les neurones aient migré, n'affectait pas l'épaisseur du cortex mais limitait toujours les connexions entre les neurones.

> **«On a donc maintenant une meilleure idée sur l'importance de la huntingtine lors du développement embryonnaire, et cette connaissance pourrait conduire dans l'avenir vers de nouveaux traitements pour la maladie de Huntington »**

L'équipe de Sandrine Humbert a alors inséré à nouveau le gène normal dans ces neurones et a constaté qu'ils pouvaient alors migrer à nouveau normalement.

On a ainsi maintenant obtenu davantage de preuves sur l'importance de la huntingtine lors du développement du cerveau mais on ne sait toujours pas pourquoi elle est si importante.

Comment précisément la huntingtine contrôle-t-elle le développement du cerveau ?

La huntingtine est connue pour se joindre à une autre protéine appelée RAB11, laquelle contrôle la façon dont les substances circulent dans le neurone. Une telle molécule qui est transportée vers les branches croissantes des neurones migrateurs est la N-cadherin connue pour être importante lors du développement du système nerveux.

Lorsque l'équipe de Humbert a inactivé la huntingtine, la N-cadherin s'est retrouvée bloquée dans le centre des neurones en développement, et n'a pas été transportée à son emplacement normal, à l'extrémité de la cellule migrante. Toutefois, lorsque les neurones ont été intimés de produire RAB11, la N-cadherin s'est rendue jusqu'à l'extrémité. Ce qui signifie que certains larbins moléculaires que la huntingtine utilise ont été identifiés et on peut, en les remplaçant, restaurer le développement normal du cerveau.

Ainsi, l'équipe de Humbert a commencé à supprimer la fonction de la huntingtine normale dans le cerveau en développement. Toutefois, les personnes atteintes de la maladie de Huntingtine ne manquent pas de huntingtine. Elles produisent encore la protéine mais il s'agit d'une version qui nuit aux neurones. Qu'est-ce que cela signifie-t-il pour la maladie de Huntington ?

Cette étude a identifié quelques-uns des “larbins” dans la cellule, qui travaillent dans la migration des neurones sous les ordres de la protéine huntingtine.

Qu'en est-il de la huntingtine mutante ?

Comme cela a été dit précédemment, l’inactivation de la huntingtine chez des embryons murins empêche la migration des neurones vers la surface du cerveau. Comme prévu, la réintroduction de la protéine normale permet aux neurones de se rendre à leur destination. Toutefois, lorsque les chercheurs ont introduit la huntingtine mutante, les neurones sont restés coincés dans les couches profondes. Ce qui suggère que la protéine huntingtine mutée a perdu une partie de sa fonction normale lors du développement du cerveau.

Le développement anormal du cerveau engendre-t-il les symptômes de la maladie de Huntington ?

L’équipe de Humbert a constaté que l’inactivation de la huntingtine dans les neurones en développement les empêche de créer la bonne forme, d’atteindre l’emplacement correct dans le cerveau et de former des connexions avec d’autres neurones. La huntingtine mutante a un effet similaire. Cela montre que la huntingtine joue un rôle clé lors du développement du cerveau, mais elle ne le fait pas seule … elle agit en contrôlant le transport d’importantes protéines vers l’extrémité des neurones migrateurs. Fait important, si vous pouvez remplacer ces protéines, vous pouvez rétablir le développement neuronal normal.

On s'est focalisé sur l’apparition de la maladie de Huntington à l’âge adulte car c’est à ce moment que les symptômes apparaissent habituellement. Toutefois, à la lumière de cette nouvelle preuve, devrait-on plutôt considérer qu’il s’agit d’une maladie neurodéveloppementale ? On sait que les scanners peuvent détecter des changements subtils dans les cerveaux des personnes porteuses de la mutation une décennie, ou plus, avant que les symptômes n’apparaissent. D’autre part, il y a peu de preuves selon lesquelles les cerveaux humains montreraient, avant l’apparition de la MH, ce type de problèmes de

migration neuronale décrit dans cette étude. Pour obtenir rapidement des réponses, les modèles murins ont tendance à présenter des changements extrêmes jamais vus chez des personnes – suppression totale de la protéine, ou énormes mutations MH. Si quelque chose de similaire se produit lors du développement des cerveaux humains ayant une mutation MH, elle est probablement plus subtile – mais cette étude peut être utile pour la trouver et l'étudier, et peut-être l'utiliser pour développer de nouveaux médicaments protégeant contre la maladie de Huntington.

On a donc maintenant une meilleure idée sur l'importance de la huntingtine lors du développement embryonnaire, et cette connaissance pourrait conduire dans l'avenir vers de nouveaux traitements pour la maladie de Huntington. Elle donne également d'importantes informations qui aideraient les chercheurs à décider la façon et le moment d'envisager d'administrer des médicaments de 'silençage génique', afin de s'assurer que le bénéficie de l'inactivation de la huntingtine l'emporte sur tout risque de réduction de la protéine 'normale'.

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.

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

Neurone Des cellules du cerveau qui stockent et transmettent des informations

Embryon Stade le plus précoce du développement du bébé qui n'est alors que quelques cellules.

© HDBuzz 2011-2024. 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
Cré le 23 février 2024 — Téléchargé à partir de https://fr.hdbuzz.net/232

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.