



# Conférence thérapeutique sur la maladie de Huntington - 1er jour

HDBuzz résume les données scientifiques de la conférence thérapeutique à Malta sur la MH - Jour 1



Par Dr Jeff Carroll

15 mai 2017

Edité par Professor Ed Wild

Traduit par Michelle Delabye & Dominique Czaplinski

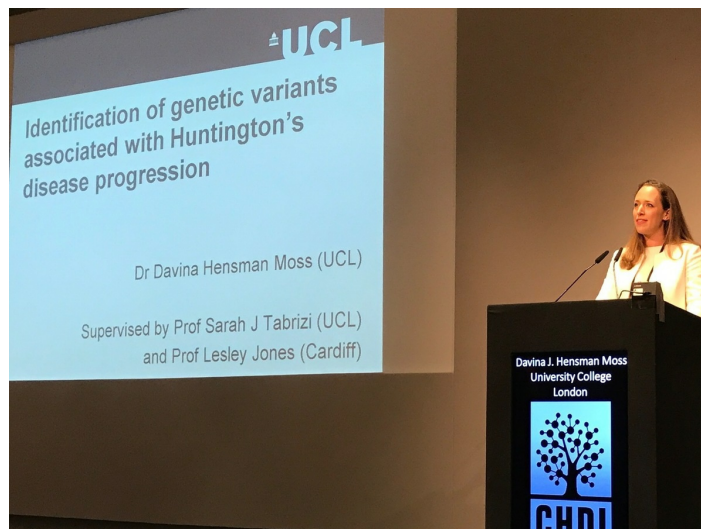
Initialement publié le 27 avril 2017

---

**B**onjour tout le monde ! C'est la conférence thérapeutique à Malte portant sur la MH. Environ 350 scientifiques du monde entier travaillant tous sur la MH ont été invités à présenter les derniers développements de la recherche. Nous publions en direct via Twitter et nous regroupons nos mises à jour dans des articles quotidiens.

## Les grandes nouvelles des big data

Le premier intervenant est Leslie Jones de l'Université de Cardiff qui étudie la façon dont la génétique influe sur la maladie de Huntington. Celle-ci s'intéresse à la façon dont les variations génétiques font que chez des personnes ayant la mutation MH les symptômes débutent plus tôt ou plus tard que prévu. Elle fait partie du consortium des chercheurs de "GeM-HD" qui a publié une étude historique en 2015. Des variations génétiques, qui modifient l'âge d'apparition de la MH, agissent de manière semblable chez des personnes atteintes d'autres maladies appelées "les ataxies spinocérébelleuses". Comme dans le cadre de la MH, une expansion de la séquence "C-A-G" (dans différents gènes) est responsable de certaines formes de l'ASC. Ces longs fragments répétitifs de "C-A-G" sont, pour les cellules, difficiles à recopier avec précision. En conséquence, les longues répétitions CAG ont tendance à s'allonger du fait d'incidents dans le processus de copie et de réparation de l'ADN. La principale découverte issue de l'étude GeM-HD est que les mutations dans les gènes de réparation de l'ADN influent sur l'âge auquel apparaissent les symptômes MH. Les scientifiques qui travaillent sur la MH doivent tout d'abord en apprendre davantage sur le processus de réparation de l'ADN !



*Davina Hensman Moss de UCL a identifié des différences génétiques qui rendent la mutation génétique MH plus instable.*

Davina Hensman Moss (UCL) est un membre clé du groupe qui étudie la façon dont les variations génétiques influent sur l'âge d'apparition des symptômes MH. Nous avons tendance à parler de "début" de la MH, mais la progression des symptômes est un processus long et lent. Moss utilise des informations issues de l'étude TRACK-HD pour comprendre comment se déroule cette progression. Les informations fournies par cette étude ont permis à Moss de mettre au point un modèle informatique sophistiqué de la progression des symptômes MH. Elle a ensuite posé une question très intelligente : les personnes pour lesquelles la MH progresse rapidement (ou lentement) ont-elles des différences génétiques corrélées ? Ils ont recherché des variations dans tout le génome des participants de l'étude TRACK-HD dont le cours de la maladie était inhabituel. Ils ont découvert des variations génétiques en dehors du gène MH qui conduisent à des altérations du rythme de progression des symptômes MH. Moss observe que des variations dans des gènes de réparation de l'ADN modifient le rythme de progression de la maladie. Il s'agit de preuves flagrantes selon lesquelles le processus de réparation de l'ADN est important dans le cadre de la maladie de Huntington, bien que les détails ne soient pas encore clairs. Le message clair de ces études : aider les cellules à copier les répétitions CAG avec précision dans le gène MH revêt une importance essentielle. Cette constatation n'est possible que grâce à des milliers de membres de la communauté MH participant à des études et à des dons d'ADN. Ces études génétiques ont été réalisées en utilisant une technologie qui n'existait pas lorsque la plupart des participants ont fait don de leur ADN pour la recherche.

Chris Kay (UBC) intervient à la conférence à propos d'un type différent de variation génétique : des modifications dans la séquence du gène MH lui-même. Il cartographie des petites variations d'orthographe dans le gène MH, en dehors de la zone CAG. Il a constaté un certain nombre de variations beaucoup plus fréquentes dans les gènes MH ayant des expansions CAG que dans ceux n'en ayant pas. Ceci nous aide à comprendre l'origine

historique et la diffusion mondiale de l'expansion CAG responsable de la MH, et fournit également des cibles très intéressantes aux chercheurs voulant réduire de manière sélective les taux du gène MH mutant.

Christian Néri de l'Inserm étudie une protéine appelée FOXO et son rôle dans le cadre de la MH. La protéine FOXO aide les cellules du cerveau à faire face au 'stress', ce que les scientifiques appellent tout ce qui rend plus difficile la réalisation par les cellules de leurs tâches. La protéine FOXO contrôle de nombreux mécanismes d'adaptation que les cellules peuvent utiliser pour survivre ou faire face au stress.

Matthias Mann est un pionnier dans le domaine de la "protéomique". Cette technologie permet aux scientifiques de mesurer avec précision les taux de milliers de protéines à un moment donné. Les gènes sont très intéressants mais les protéines réalisent la plus grande partie du travail de la cellule ; l'équipe de Mann a développé de remarquables outils pour les évaluer. Celle-ci commence maintenant ses travaux dans le cadre de la MH en appliquant ses méthodes pour essayer de trouver de nouveaux moyens pour suivre la progression de la MH.

« Cette constatation n'est possible que grâce à des milliers de membres de la communauté MH participant à des études et à des dons d'ADN. »

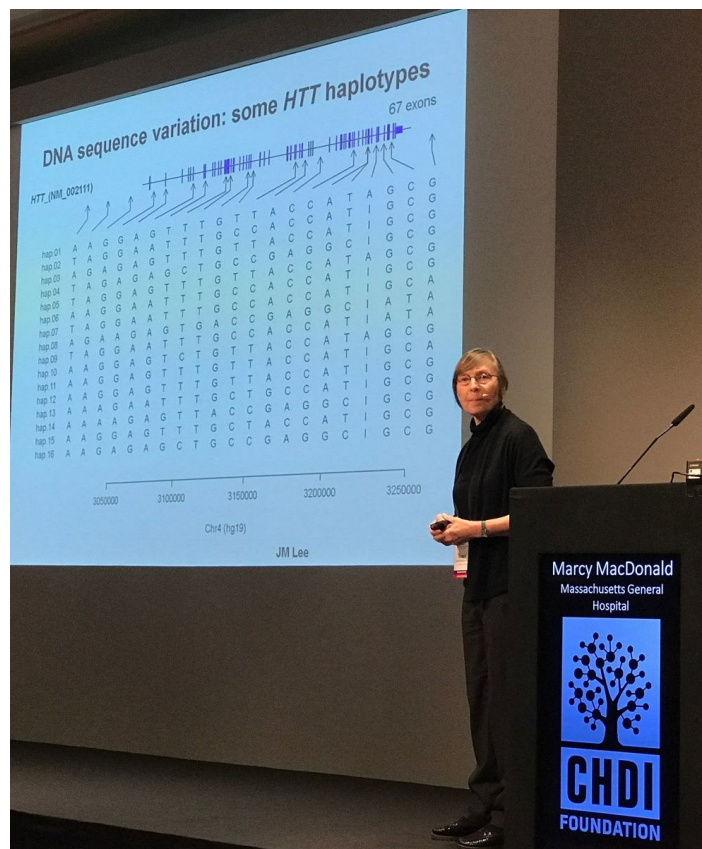
## L'ennemi public n°1 : la protéine huntingtine mutante

Marcy MacDonald (MGH) a passé sa carrière à étudier les variations dans le gène MH. Elle est un membre clé du consortium GeM-HD qui cartographie des variantes génétiques influençant la progression des symptômes MH. A l'aide de l'ADN provenant de plus de 7 000 individus, ils ont découvert une toute nouvelle variante qui modifie la progression de la maladie. Celle-ci est très rare : seule la mise en commun des informations provenant de milliers de bénévoles a permis à l'équipe de faire la découverte.

Darren Monckton (Université de Glasgow) s'intéresse à la répétition CAG dans le gène MH. Nous savons depuis 1993 que l'expansion d'une répétition CAG dans le gène MH est responsable de tous les cas de MH. Plus récemment, Monckton et d'autres chercheurs ont compris que les répétitions CAG peuvent s'allonger pendant la durée de vie d'une cellule. L'équipe de Monckton utilise de nouvelles technologies de séquençage pour mesurer de manière sensible la longueur de l'étendue CAG MH chez mille patients MH. Ils espèrent que la découverte de variations rares dans l'organisation de l'étendue CAG pourrait nous aider à comprendre comment les étendues CAG s'allongent. Monckton a constaté que les gènes de réparation de l'ADN, dont le Dr Hensmann Moss a parlé précédemment, influent sur l'extension des tailles de répétition CAG observée dans la cellule d'une personne (le compte CAG dans un résultat de test génétique est en fait le nombre moyen - différentes cellules contiennent des nombres légèrement différents). Une théorie sur la raison pour laquelle

certaines personnes progressent rapidement est que le nombre de CAG pourrait augmenter dans les cellules cérébrales vulnérables. Les généticiens appellent cela 'l'instabilité somatique' de la répétition CAG. Comprendre l'instabilité somatique est une mission clé car si nous pouvions la diminuer, nous pourrions aider les cellules cérébrales à survivre plus longtemps. La diminution de l'instabilité somatique pourrait également empêcher la tendance du nombre CAG à croître d'une génération à l'autre.

Kevin Weeks (UNC) s'intéresse à l'ARN – l'intermédiaire chimique transmettant des informations provenant de l'ADN pour produire des protéines dans les cellules. L'ARN est souvent considéré comme une chaîne linéaire de lettres copiées à partir de l'ADN, mais l'ARN se plie en formes complexes ayant des rôles importants. Le laboratoire de Weeks a mis au point des modèles vraiment précis en forme 3D de l'ARN à partir du gène MH. Ceux-ci changent à mesure que le nombre de répétitions CAG augmente dans le gène MH – davantage de CAGs conduit à de grands changements dans la structure 3D de l'ARN. Ces changements de forme fournissent une cible unique pour l'équipe de Weeks afin d'essayer de cibler – et peut-être réduire – les taux ARN pour le gène mutant. Cela ouvre une nouvelle voie pour empêcher les cellules de produire la protéine huntingtine mutante, la coupable la plus probable qui rend malades les cellules dans le cadre de la MH.



*Marcy MacDonald - une légende vivante dans le domaine de la recherche génétique sur la maladie de Huntington*

Bien que la maladie de Huntington survienne fréquemment à l'âge adulte, Mark Mehler (Albert Einstein College of Medicine) se concentre sur les changements très précoces. Il a découvert de subtils changements dans le développement du cerveau de souris porteuses

de très longues expansions CAG dans le gène MH. Ces changements pourraient rendre les cellules cérébrales plus vulnérables à l'âge adulte.

Alberto Ruzo (Rockefeller) s'intéresse également au processus de développement – le processus par lequel un ovule fécondé devient adulte. Au cours du développement, des cellules spéciales, appelées "cellules souches", se divisent pour produire éventuellement tous les types de cellules présentes dans un corps adulte. Ruzo a créé de nouvelles cellules souches qui sont génétiquement identiques, à l'exception d'une quantité croissante de répétitions CAG dans le gène MH. Celles-ci lui permettent d'étudier le processus permettant de diviser les cellules en formes complexes qui donnent naissance à des organes adultes. Il observe les changements dans ces formes au sein des cellules ayant des répétitions CAG plus longues.

---

*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.

**Cellules souches** Cellules qui peuvent se différencier en différents types de cellules

**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

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

**ARN** Substance chimique proche de l'ADN, qui compose le 'message' des molécules que les cellules utilisent comme copies de travail des gènes, lors de la fabrication des protéines.

---

© HDBuzz 2011-2022. 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](https://fr.hdbuzz.net)

Cré le 19 mai 2022 — Téléchargé à partir de <https://fr.hdbuzz.net/238>

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.