

Actualités à propos de la recherche sur la maladie de Huntington.

Expliqué simplement. Écrit par des scientifiques.

Pour la communauté mondiale HD.

[Actualités](#) [Glossaire](#) [A propos](#)

[A propos](#)

[Collaborateurs](#) [Foire aux questions](#) [Informations légales](#) [Financement](#) [Partage](#) [Statistiques](#) [Mots-clés](#) [Contactez-nous](#)

[Suivre](#)

[Suivre](#)

[Twitter](#) [Facebook](#) [Alimentation](#) [RSS](#) [Recevoir les dernières actualités](#)

[Chercher dans HDBuzz](#)

Chercher dans HDBuzz



[français](#)

[français](#)

[čeština](#) [dansk](#) [Deutsch](#) [English](#) [español](#) [français](#) [italiano](#) [Nederlands](#) [norsk](#) [polski](#) [português](#) [svenska](#) [русский](#) [中文](#)

[Plus d'informations](#)

Cherchez-vous notre logo ? Vous pouvez télécharger notre logo et obtenir des informations sur la façon de l'utiliser sur [page de partage](#)

Un nouvel outil intéressant de diminution de la huntingtine a été décrit

Nouvel outil de diminution de la huntingtine de @SangamoTx et @CHDIfoundation utilisant des "Doigts de Zinc" pour éteindre le gène huntingtin muté. Plus de détails sur cette nouvelle technique [ici](#).



Par [Dr Jeff Carroll](#) 7 août 2019 Edité par [Dr Tamara Maiuri](#) Traduit par [Marc Ciosi](#)
Initialement publié le 5 août 2019

Un nouvel outil intéressant a été décrit pour le combat contre la maladie de Huntington. Une équipe internationale de scientifiques a développé un nouveau moyen ciblé pour diminuer la quantité de [protéine huntingtine](#) mutée.

Génétique de la huntingtine: du gène à la protéine

La maladie de Huntington (MH) est causée par un changement génétique - ou mutation - de l'ADN d'un gène spécifique. Les scientifiques appellent le gène ** huntingtin **. Comme tous les autres fragments d'ADN dans nos cellules, le gène huntingtin est composé de quatre lettres chimiques, qui se répètent pour former des motifs uniques qui leur confèrent leurs fonctions uniques.

Contrairement aux ASOs et aux petits ARN interférents, qui ciblent l'ARN, les ZFPs ciblent l'ADN. Traduction des légendes de la figure: DNA: ADN; RNA: ARN; Zinc finger gene silencing: réduire un gène au silence avec un Doigt de Zinc; RNA silencing: réduire un ARN; The huntingtin protein: la protéine huntingtin

Ces quatre lettres de l'ADN sont désignées par des abréviations pour leurs noms chimiques, "A", "C", "T" et "G". Chaque cas de MH est causé par l'allongement d'une longue section d'ADN composée des lettres de l'ADN 'C-A-G', très près du début du gène de la huntingtine. Chez la plupart des gens - ceux qui ne sont pas destinés à développer la MH - ce code 'C-A-G' est répété environ 20

fois, pour des raisons que nous ne comprenons toujours pas totalement.

La MH survient lorsqu'une personne hérite d'une section allongée de 'C-A-G', la maladie apparaissant inévitablement chez les personnes qui héritent 40 'C-A-G's ou plus. Notez que tout le monde a deux copies différentes du gène huntingtin - une héritée de maman et une de papa. La grande majorité des patients atteints de MH ont une copie normale avec un petit nombre de 'C-A-G's, et la copie mutante dans laquelle les 'C-A-G's sont plus nombreux.

La plupart des gènes, y compris le gène huntingtin, sont utilisés par les cellules comme manuels d'instruction pour la construction de protéines - de minuscules machines moléculaires qui aident les cellules à faire leur travail. Ainsi, dans les cellules des personnes atteintes de la mutation de la MH, il existe deux versions différentes du gène huntingtin et ces instructions indiquent à la cellule de fabriquer deux versions différentes de la [protéine huntingtine](#).

Diminution de la huntingtine

L'un des principaux objectifs du monde de la recherche sur la MH est actuellement de déterminer si les stratégies de "diminution de la huntingtine" pourraient constituer des traitements efficaces pour la MH. L'objectif des traitements diminuant la huntingtine est d'arrêter, ou de ralentir, le rythme auquel les cellules utilisent les informations contenues dans le gène huntingtin pour fabriquer la [protéine huntingtine](#).

Des études chez l'animal suggèrent que, si nous pouvons diminuer la quantité de [protéine huntingtine](#) fabriquée à partir du gène mutant de la huntingtine, nous pouvons espérer réduire les symptômes de la MH. Un certain nombre de sociétés pharmaceutiques utilisent une large gamme d'approches pour diminuer la huntingtine comme nouveaux traitements potentiels pour la MH. Nous avons abordé l'idée générale de diminution de la huntingtine [ici](#), avec des mises à jour plus récentes concernant les molécules diminuant la huntingtine appelées **** ASOs **** [ici](#) et [ici](#), ainsi que d'autres approches [ici](#) et [ici](#).

Et maintenant, les ZFPs

L'entreprise de biotechnologie Sangamo Therapeutics travaille depuis plusieurs années sur un autre moyen de réduire les protéines: en contrôlant si un gène est activé ou désactivé. Leur technologie repose sur de petites machines moléculaires appelées **facteurs de transcription de type protéine à doigt de zinc**. Ce n'est pas un terme facile à retenir alors nous les appellerons simplement **** ZFPs **** en abrégé (il s'agit de l'abréviation de l'anglais "Zinc Finger Protein"). Tout comme les autres technologies de diminution de la huntingtine décrites précédemment, l'objectif des chercheurs utilisant les ZFPs contre la MH est de diminuer les niveaux de huntingtine dans les cellules.

Bien que l'idée de base soit la même, les ZFPs fonctionnent d'une manière tout à fait unique par rapport aux technologies de diminution de la huntingtine déjà existantes. Les molécules existantes diminuant la huntingtine agissent en ciblant une étape intermédiaire entre la lecture des informations du gène huntingtin à partir de l'ADN et la fabrication de la [protéine huntingtine](#). Les informations contenues dans les gènes sont d'abord lues à partir de l'ADN, copiées dans un langage étroitement apparenté appelé [ARN](#), puis traduites dans le langage des protéines. Ce message [ARN](#) intermédiaire est la cible des molécules diminuant la huntingtine qui font actuellement l'objet d'essais cliniques.

Mais les ZFPs, comme celles développées par Sangamo et ses collaborateurs, fonctionnent de manière très différente. Nos cellules contiennent un certain nombre de protéines qui ont de minuscules pinces dont la forme leur permet d'attraper des séquences d'ADN spécifiques et de s'y lier. (Alerte Nerd - les pinces sont maintenues ensemble par un atome de zinc, ce qui explique le nom amusant).

«Contrairement aux approches qui ciblent l'ARN de la huntingtine, les cellules traitées avec des ZFPs n'allument jamais le gène de la huntingtine. »

ZFPs pour la MH?

Pendant de nombreuses années, les chercheurs ont travaillé à la compréhension des ZFPs naturelles dans l'espoir de pouvoir les reprogrammer pour qu'elles se lient à de nouvelles séquences d'ADN spécifiques. Sangamo a été un chef de file dans ce domaine et a développé une sorte de boîte à outils de ZFPs personnalisées pouvant cibler presque toutes les séquences d'ADN.

Pourquoi faire? Quel est l'intérêt de faire des pinces personnalisées pour se lier à l'ADN? Eh bien, il s'avère que nous pouvons attacher diverses charges utiles à ces pinces, et certaines d'entre elles font des choses très intéressantes sur l'ADN où elles s'attachent. À titre d'exemple, les chercheurs savent qu'ils peuvent fusionner une sorte de "Panneau STOP" cellulaire avec des ZFPs pour empêcher la cellule d'activer le gène ciblé.

Une publication récente décrit le travail de Sangamo visant à développer des ZFPs pour une utilisation pour la MH, une collaboration à grande échelle avec la fondation CHDI et un certain nombre de chercheurs de la MH dans le monde entier. Après une laborieuse étape de criblage, ils ont été en mesure de développer de nouvelles ZFPs se liant au gène huntingtin - dans l'ADN - et de bloquer son activation. Ainsi, contrairement aux autres approches qui ciblent l'[ARN](#) de la huntingtine, les cellules traitées avec ces ZFPs **** n'activent jamais leur gène huntingtin ****.

Mieux encore, l'équipe a pu développer des ZFPs capables d'uniquement interrompre l'expression de la copie mutante du gène de la huntingtine, sans aucune interaction avec la copie normale du gène. Sangamo a testé leur capacité à faire la distinction entre l'une des plus petites tailles de CAG qui causent la MH chez l'homme (38 répétitions de CAG), sans aucune interaction avec la copie normale du gène de la huntingtine.

Des résultats prometteurs chez la souris

Après avoir prouvé dans les cellules que leurs nouvelles ZFPs pouvaient éteindre la huntingtine mutante de façon spécifique, l'équipe a ensuite effectué plusieurs études très bien conduites sur l'animal pour voir si leur outil pourrait être utile dans le cerveau d'animaux porteurs de mutations similaires à la celle de la MH. Pour être exhaustifs, ils ont testé deux modèles animaux différents de la MH - l'un avec des symptômes évoluant très rapidement et l'autre avec des changements plus subtils à long terme.

Dans les deux cas, l'administration de ZFP dans le cerveau de souris a entraîné une réduction de la [protéine huntingtine](#). Cela a également aidé certains des symptômes qui existent chez ces souris, qui ressemblent un peu à certaines choses que nous observons chez les patients atteints de MH.

Il est relativement facile de tester des médicaments expérimentales comme celle-ci chez la souris. Les chercheurs sont capables de prélever du tissu cérébral sur des animaux et de l'étudier de manière intensive, mais des études similaires sont impossibles chez les patients atteints de MH, qui deviennent très ronchons si vous leur prenez des morceaux de leur cerveau. Dans la mesure où il est difficile d'interpréter les études faites chez la souris et termes d'effets sur l'Homme, l'équipe a effectué une autre série d'expériences pour déterminer si le traitement à la ZFP améliorerait les choses d'une manière que nous pouvons également mesurer chez l'homme.

En fait, en utilisant des techniques sophistiquées d'analyse du cerveau, l'équipe a pu constater les avantages du traitement par ZFP chez les souris MH. Ces techniques bien établies fonctionnent également chez l'homme. Par conséquent, si nous souhaitons tester les ZFPs dans le cadre d'études sur l'homme, nous pouvons espérer pouvoir chercher des améliorations sans qu'il soit nécessaire de prélever les tissus.

Les chercheurs peuvent fusionner une sorte de "Panneau STOP" cellulaire à des doigts de zinc pour empêcher la cellule d'activer un gène.

Quels sont les risques et les avantages des ZFPs?

Comme pour tous les autres traitements potentiels pour la MH, l'utilisation des ZFPs présente des avantages et des inconvénients. En théorie, il est bien préférable d'arrêter complètement la production de protéines d'un gène mutant plutôt que d'essayer de nettoyer l'[ARN](#) et les protéines par la suite. Nous ne comprenons pas complètement quelles versions d'[ARN](#) et de protéines ont des effets toxiques sur les cellules, il est donc préférable d'arrêter leur production à la source.

De plus, les données présentées par Sangamo et ses collaborateurs montrent une très belle capacité à faire la distinction entre la copie normale du gène huntingtin et la copie mutante. Réduire au silence la seule copie mutante du gène huntingtin tout en épargnant l'autre copie est, en théorie, préférable, car nous ne connaissons toujours pas tous les risques associés à la réduction de la copie normale.

En revanche, les ZFPs développées par Sangamo et ses collaborateurs sont eux-mêmes des gènes, codés dans l'ADN, qui doivent être délivrés à toutes les cellules que nous souhaitons traiter. Le recours à la livraison de gènes pour traiter une maladie est généralement appelé **** thérapie génique ****. Pour être efficace dans le traitement de la MH, la thérapie génique ZFP nécessitera certaines interventions. L'ADN codant pour les ZFPs doit être empaqueté dans un virus et injecté dans le cerveau.

Comme tout médicament, les ZFPs développées par Sangamo et leurs collaborateurs pourraient avoir des conséquences inattendues. Dans ce cas, l'inquiétude de base à propos des ZFPs est qu'elles ciblent accidentellement d'autres gènes - en plus du gène huntingtin - pour diminuer leur expression. L'équipe a mené des recherches assez détaillées sur cette possibilité dans les cellules de laboratoire, mais bien sûr, dans le cerveau, les choses pourraient être plus compliquées.

Le meilleur moyen de déterminer si ces ZFPs sont aussi utiles que nous le souhaiterions est de mener des études chez l'Homme. Pour ce faire, Sangamo a établi un partenariat avec le géant japonais du médicament Takeda, qui dispose de l'expertise et des ressources nécessaires pour mener de telles études. Restez à l'écoute de HDBuzz pour toute annonce concernant de futures études sur les ZFPs chez les patients atteints de MH.

Ce qu'il faut retenir

Cette nouvelle étude passionnante fournit une autre corde à notre arc alors que nous nous attaquons à la diminution de la huntingtine chez les patients. L'étude a été très bien menée et nous permet d'envisager de tester les ZFPs dans des études cliniques sur l'Homme. C'est très enthousiasmant de voir que de brillants scientifiques du monde entier continuent à développer de nouvelles approches pour traiter la MH.

Ces nouvelles ZFPs semblent offrir des avantages intéressants par rapport aux autres approches de diminution de la huntingtine et nous attendons avec impatience de les voir tester chez des patients atteints de la MH. Restez à l'écoute de HDBuzz pour une plus grande couverture des thérapies de diminution de la huntingtine!

Les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêt [Pour plus d'informations sur notre politique d'information voir notre FAQ ...](#)





Pour en savoir plus

[Étude originale publiée dans Nature Medicine \(L'accès au contenu complet nécessite un paiement ou un abonnement\) Site Web de Sangamo Therapeutics](#)

Mots-clés

[imagerie cérébrale](#) [développement de médicaments](#) [modèle animal](#) [modèle cellulaire](#) [réduire un gène au silence](#) [thérapie génique](#) [modèle murin](#) [nucléases à doigts de zinc](#) [gène huntington](#) [diminution de la huntingtine](#)

[Plus...](#)

Articles similaires

[Les détails émergent du premier essai clinique de thérapie génique dans le cadre la maladie de Huntington](#)

6 août 2019

[Nouvelles mises à jour de la première publication de l'étude portant sur la diminution de la huntingtine](#)

16 mai 2019

[Conférence thérapeutique sur la maladie de Huntington 2019 - jour 2](#)

12 mars 2019

[Précédent](#)

- [Glossaire](#)
- **Protéine huntingtine** La protéine produite par le gène MH.
- **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.
- **ASOs** Un type de traitement d'inactivation d'un gène dans lequel des molécules d'ADN, spécialement conçues, sont utilisées pour réduire au silence un gène.
- **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.
- [Lire plus d'information dans le glossaire](#)

Actualités à propos de la recherche sur la maladie de Huntington.

Expliqué simplement. Écrit par des scientifiques.

Pour la communauté mondiale HD.

HDBuzz

[Actualités](#)

[Auparavant sélectionnée](#)

[A propos](#)

[Partenaires de HDBuzz](#)

[Sites partageant les ressources de HDBuzz](#)

[**new_to_research**](#)

Collaborateurs

[**meet_the_team**](#)

[**help_us_translate**](#)

Suivez HDBuzz

Inscrivez-vous à notre newsletter mensuelle et accédez à plus d'options en entrant votre adresse email sous [Liste de diffusion](#).



© HDBuzz 2011-2019. Le contenu de HDBuzz est libre d'être partagé, sous la licence [Licence Creative Commune](#).

HDBuzz n'est pas une source de conseils médicaux. Visitez [Conditions d'utilisation](#) pour plus de détails.

© HDBuzz 2011-2019. 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 16 août 2019 — Téléchargé à partir de <https://fr.hdbuzz.net/275>

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.