

Régulations épigénétiques dans la Maladie de Huntington

AG HE HdF du 27/03/2021

1. Présentation du Dr Karine Mérienne

Directrice de recherche au CNRS à Strasbourg

Equipe « épigénétique et dynamique des systèmes de mémoire »,

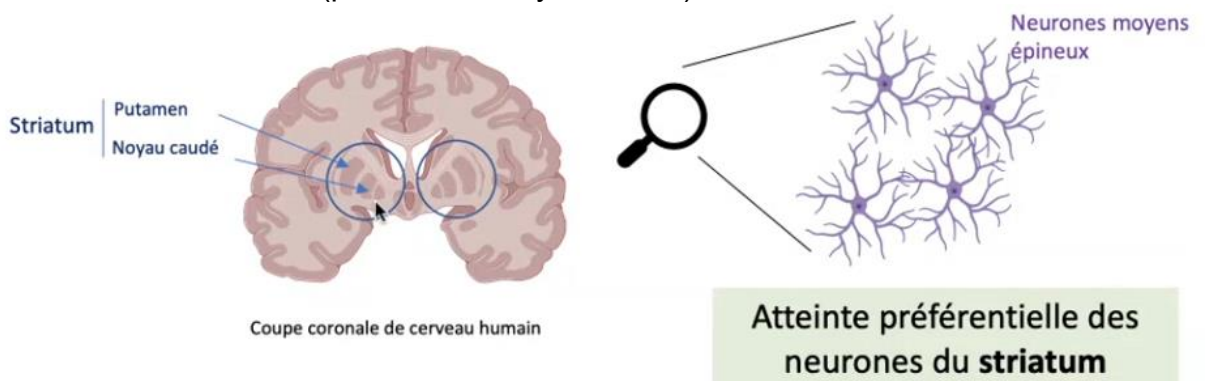
Laboratoire de Neurosciences Cognitives et Adaptatives (LNCA), CNRS/Université de Strasbourg

2. Rappels causes de la MH

- Expansion du triplet nucléotides CAG dans le gène Huntingtine

→ Formation d'agrégats de Huntingtine mutée dans les neurones

→ Atteinte du striatum (putamen et noyau caudé)



Atteinte particulière des neurones moyens épineux

3. Décours de la maladie

Diagnostic clinique basé surtout sur symptômes moteurs

Début beaucoup plus précoce que diagnostiqué :

→ Signes cliniques subtils

→ Fonctionnement cérébral modifié (IRM)

→ Anomalies développementales : processus de différenciation neuronale modifiée chez l'embryon (Grenoble - Sandrine Imbert)

→ Anomalies précoces dans le cerveau de souris modèles de la maladie

Pas d'impact majeur au début grâce à plasticité cérébrale.

La maladie se déclenche lorsque ces mécanismes de compensation sont déficients au niveau cérébral

4. Mise en place des mécanismes précoces

→ Importance de les identifier pour ralentir éventuellement la maladie

→ Identifier les biomarqueurs précoces

→ Trouver le moment optimal pour démarrer un traitement

5. Rôle des mécanismes épigénétiques dans les anomalies précoces

→ Différenciation des types cellulaires au cours du développement embryonnaire dans les différents organes

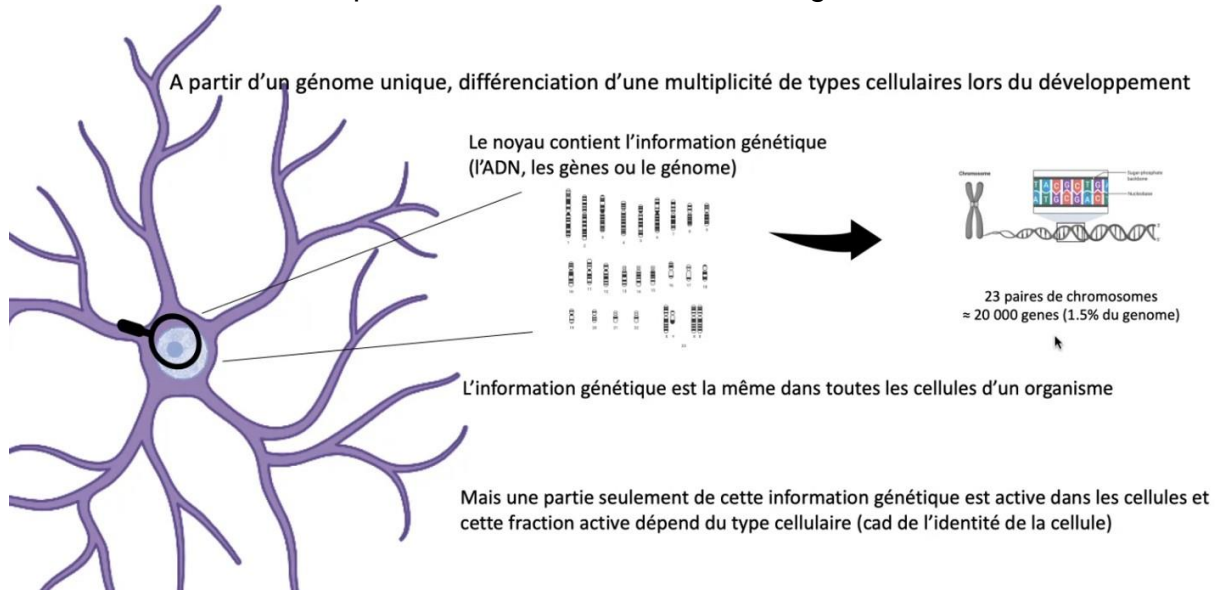
→ Rôle essentiel dans l'acquisition d'une identité cellulaire

Il existe des centaines de types neuronaux

Neurones moyens épineux inhibiteurs

6. Différenciation lors du développement

Possibilité d'activer une partie seulement de ces 20 000 gènes



Les mécanismes épigénétiques régulent activités des gènes et permettent de contrôler l'identité des cellules.

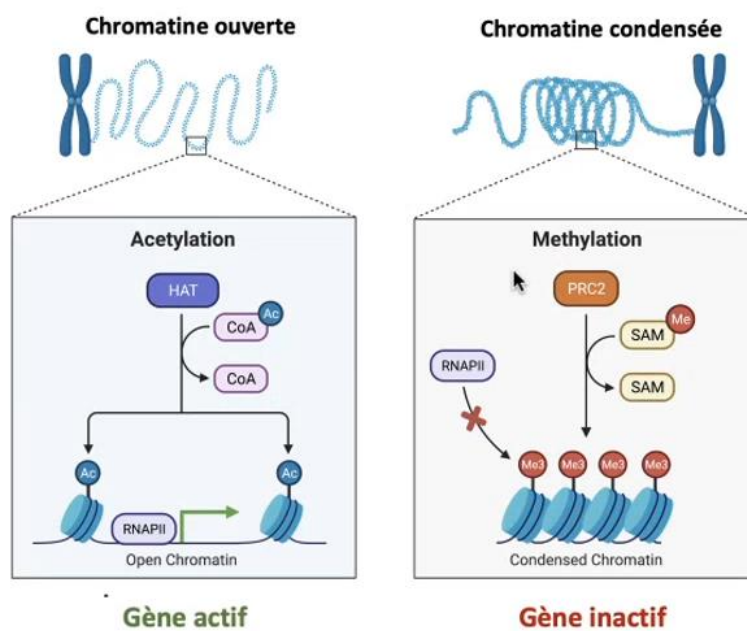
7. Comment cela se passe-t-il ?

Dans noyau, association des gènes avec protéines → histones

l'ADN est associé aux histones → chromatine

L'état de compaction de l'ADN est régulé, ce qui permet de contrôler l'activité des gènes

L'ajout réversible de groupements chimiques sur les histones permet de réguler l'état de compaction de l'ADN, et donc l'activité des gènes

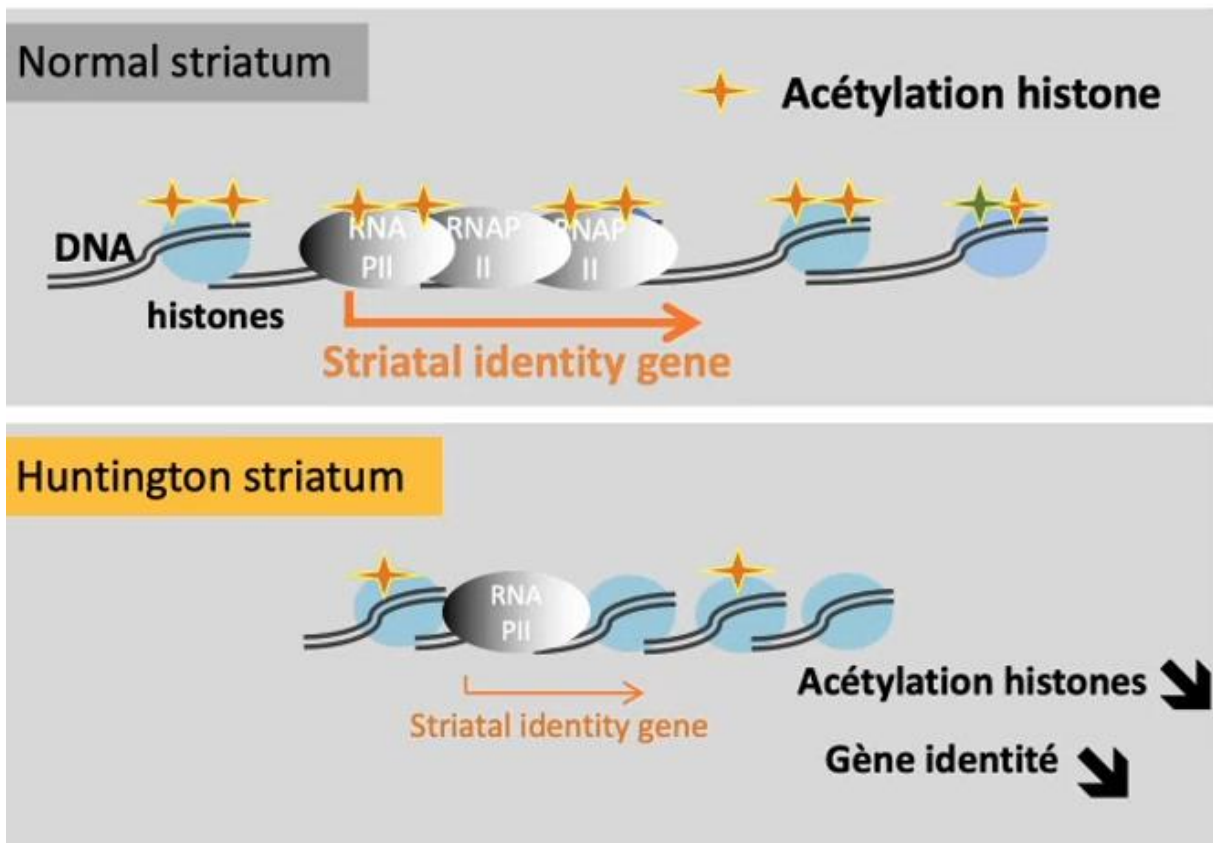


L'acétylation des histones permet une conformation ouverte de la chromatine favorable à l'expression des gènes

Mécanismes contrôlés dans le temps et l'espace permettant le maintien de l'identité cellulaire tout au long de la vie


8. Lien avec la MH

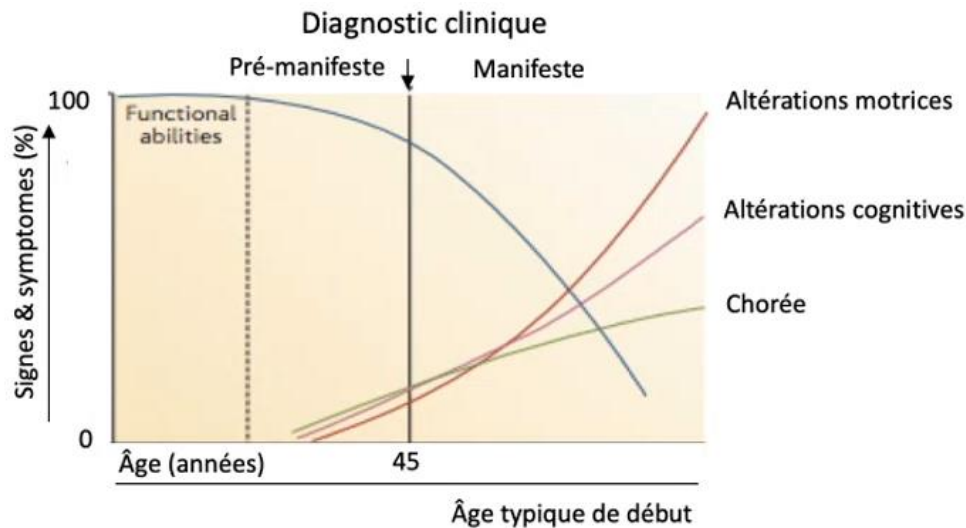
- Perte de l'identité de neurones moyens épineux dans le striatum, altération précoce et progressive dans modèle souris
 - Mesure de l'état de compaction de la chromatine et de l'acétylation :
- On observe une diminution sélective de l'acétylation des histones au niveau des gènes qui contrôlent l'acquisition et le maintien de l'identité striatale.
- Les résultats chez les souris modèles de la MH indiquent que cette diminution est précoce (elle précède l'apparition de signes cliniques) et participe à un mécanisme de reprogrammation épigénétique conduisant à une perte progressive de l'identité des neurones du striatum, et en conséquence, à leur dysfonctionnement



9. Quel rôle sur le déroulement de la maladie ?

Les facteurs environnementaux modifient l'acétylation des histones
Quel rôle dans phase prémanifeste ?

- Activité physique, artistique...
 - Interactions sociales
 - Alimentation équilibrée
 - ...
- Accélération? 
- Ralentissement? 
- Stress
 - Pollution
 - Alimentation déséquilibrée
 - ...



Bonne hygiène de vie pourrait aider à contrer les processus pathogéniques,
 On n'en connaît pas encore les mécanismes
 → Silencage génique : gène muté pas totalement silencieux.
 Comment faire en sorte que le gène muté continue le plus longtemps possible à ne pas s'exprimer ?
 Activité physique retarde l'apparition de la maladie. ? Quels en sont les mécanismes épigénétiques... ?

Importance de la phase pré diagnostique ...

→ Lien entre métabolisme et régulation épigénétique (Acétyl CoA) : projet de recherche

Hypométabolisme du glucose dans MH

→ Avant perte neuronale, dysfonctionnement (chez souris, peu de perte neuronale)

→ Par-dessus facteurs génétiques (Etudes pangénomiques : GWAS), jouer sur facteurs environnementaux

Etude corrélations / à l'âge de déclenchement

Voir différence avec même nombre de triplets répliqués

→ Quid des jumeaux ?

Conclusion

Comment être utile pour l'avancée de cette recherche ? Partenariat associatif pour déposer dossiers ? Collecte de données ?

Difficulté de collecter infos car maladie principalement neuronale et difficulté d'identifier des marqueurs sanguins...

Comment démontrer impact du stress ? Anticipation du risque, peur

Importance de maintenir tissu social

Témoignage concernant rapprochement de la famille (ou dislocation)

Les équipes de recherche travaillent ensemble, sont complémentaires.