

Des marqueurs génétiques de la maladie de Huntington ont été découverts

Le profil de l'expression du gène dans des échantillons du sang pourrait être utilisé comme un biomarqueur diagnostique et pronostique pour la progression de la maladie de Huntington (MH).

Dimitri Krainc (MassGeneral Institute pour Maladies Neurodegeneratives et École de médecine de Harvard, MA, USA) et ses collègues ont identifié des biomarqueurs génétiques distinctifs dans des échantillons du sang de malades Huntington HD, par rapport à un groupe contrôle, et ont été mis en liaison avec les étapes de la maladie et les réponses aux traitements.

Les auteurs fournissent aussi la lise en évidence que de tels biomarkers sont pertinents dans la pathogénie de la maladie. Un sous-ensemble de gènes du sang-marqueur a été exprimé différemment dans le cerveau de malades avec MH (Proc Natl Acad Sci USA 2005;102:11023-28).

"Aucun test fiable n'existe pour surveiller la progression de la maladie chez les porteurs asymptomatique de la mutation du gène MH", dit Krainc. "Nous avons trouvé des changements dans l'expression du gène dans le sang d'individus presymptomatiques qui ont été associés à progression de maladie. De tels marqueurs de la MH chez les individus presymptomatiques sont recherchés afin de diriger les effets de nouvelles thérapies qui peuvent différer ou prévenir le début de la maladie."

La huntingtin mutante a été montrée pour interférer avec la fonction de transcription, en suggérant que les changements de l'expression du gène peuvent se produire dans le tissu à l'extérieur du CNS, y compris le sang périphérique. Krainc et ses collègues ont cherché à savoir si l'analyse de cellules du sang pourrait afficher des processus biologiques normaux et anormaux dans la MH. Les chercheurs ont identifiés 322 mRNAs avec expression altérée dans le sang de malades avec MH et comparés avec les contrôles. 12 gènes ont été choisis qui pourraient être utilisés pour distinguer clairement entre malades et contrôles.

L'analyse de la concentration de chacun de ces marqueurs dans les échantillons du sang suggère que les marqueurs du gène pourraient être utiles dans les traitements pour contrôler la réponse aux médicaments.

"Il y a plus de 200 nouveaux composés qui attendent des essais cliniques pour démontrer leurs propriétés neuroprotectives dans la MH. La disponibilité de biomarqueurs devrait aider dans les processus de tests de ces composés d'après leurs effets sur expression du gène et réduire grandement les coûts des essais cliniques", dit Krainc.

Anthony Hannan (Université de Melbourne, Australie) ajoute, "De tels biomarqueurs pourraient être associés avec les batteries de tests qui évaluent le début des troubles moteurs, les symptômes cognitifs et psychiatriques, afin que le début et progression puissent être modélisés au niveau moléculaire, cellulaire et comportemental."

Stephanie Bartlett. The Lancet 10/2005

Genetic markers of Huntington's disease discovered

Gene expression profiling of blood samples could be used as a diagnostic and prognostic biomarker for the progression of Huntington's disease (HD).

Dimitri Krainc (MassGeneral Institute for Neurodegenerative Disease and Harvard Medical School, MA, USA) and colleagues identified genetic biomarkers in blood samples that distinguished patients with HD from controls, and were related to disease stage and response to treatment.

The authors also provide evidence that such biomarkers are relevant to disease pathogenesis. A subset of blood-marker genes were differentially expressed in the brains of patients with HD (Proc Natl Acad Sci USA 2005;102:11023-28).

"No reliable test exists to monitor disease progression in asymptomatic carriers of HD gene mutation", says Krainc. "We found changes in gene expression in the blood of presymptomatic individuals that were associated with progression of disease. Such markers of HD in presymptomatic individuals are desperately needed to monitor the effects of new therapies which may delay or prevent disease onset."

Mutant huntingtin has been shown to interfere with the function of widely expressed transcription factors, suggesting that gene-expression changes may occur in tissue outside the CNS, including peripheral blood. Krainc and colleagues assessed whether analysis of blood cells could show normal and abnormal biological processes in HD. The researchers identified 322 mRNAs with altered expression in blood samples from patients with HD compared with controls. 12 genes were chosen that could be used to clearly distinguish between patients and controls.

Analysis of the concentration of each of these marker genes in blood samples suggested the gene markers could be useful during treatment for monitoring response to drugs.

"There are more than 200 new compounds awaiting clinical trials to assess their neuroprotective properties in HD. The availability of biomarkers should help in prioritising these compounds according to their effects on gene expression, which in turn should greatly reduce the costs of clinical trials", says Krainc.

Anthony Hannan (University of Melbourne, Australia) adds, "Such biomarkers should be coupled with sensitive test batteries assessing the onset of motor, cognitive and psychiatric symptoms, so that onset and progression can ultimately be modelled at molecular, cellular and behavioural levels."

Stephanie Bartlett – The Lancet 10/2005