

Les souris MH résistantes à la Caspase 6 ne développent pas la Maladie de Huntington (MH)

Par le Docteur Marsha L. Meunier (responsable de la rédaction), édité sur le site HDL (Huntington Disease Lighthouse – Site internet dédié à la MH – Lighthouse signifie phare, en l'occurrence le phare de la ville de Huntington aux Etats Unis). Le 16 juin 2006.

Commentaire du Rédacteur :

Cette étude de référence à long terme du chercheur Michel Hayden - Directeur et professeur au CMMT (Centre for Molecular Medicine and Therapeutics – Vancouver – Canada), département de Génétique Médicale, et de ses collègues, nous montre une nouvelle piste de développement d'un traitement.



Dr. Michael Hayden

L'étude a été faite avec un modèle de souris YAC128. Ce modèle de souris ressemble plus étroitement à la Maladie de Huntington que la souris R6/2 qui tombe malade très tôt. Le modèle de souris YAC128 développe la maladie plus tard avec un dysfonctionnement cognitif précédant le désordre de mouvements suivi par la neuro-dégénérescence dans le striatum.

Ces dernières années, les chercheurs ont beaucoup appris sur ce qui fonctionne mal dans la MH - défauts dans le métabolisme énergétique, dérèglement de la transcription de gènes, altération du fonctionnement protéine, etc - mais la clef du développement de traitements efficaces consiste à découvrir qu'elles sont les pathologies les plus importantes et de les cibler pour développer des médicaments.

L'étude menée par l'équipe de Michael Hayden soutient la théorie que le clivage de la protéine huntingtine par les Caspases et plus particulièrement par la Caspase 6 est un événement clef dans le développement de la maladie. L'inhibition de la Caspase 6 constituerait donc une bonne cible pour le développement de médicaments.

Le mot Caspase vient de cysteine-aspartic-acid-proteases. Les Caspases sont une grande famille de cystéine protéases activées dans l'apoptose, c'est à dire la mort programmée des cellules. L'apoptose est un processus nécessaire dans le développement d'un organisme et permet notamment d'éliminer les cellules « usées ». Elle intervient aussi dans la destruction de tumeurs. Cette mort cellulaire programmée est également impliquée dans des désordres neuro-dégénératifs tels que Huntington. En effet, l'apoptose peut être déclenchée par le stress cellulaire, et particulièrement par le stress mitochondrial qui se produit au cours de la maladie.

Durant le processus apoptotique, différentes Caspases sont activées, elles interviennent à différentes étapes et jouent des rôles divers dans la mort cellulaire. Certaines sont impliquées dans l'initiation de l'apoptose alors que d'autres telles que les caspase-3 et -6 sont impliquées dans la phase exécutive. Ces dernières sont responsables du clivage de la protéine huntingtine.

Ce clivage entraîne la production de fragments protéiques N-terminaux toxiques pouvant former des agrégats nucléaires ou neuritiques. Ces fragments toxiques sont responsables de divers dysfonctionnements aboutissant à la mort neuronale.

Afin d'étudier ce phénomène de clivage par les Caspases, Michael Hayden et ses collègues avaient dans un premier temps mis au point un modèle de souris shortstop exprimant des fragments N-terminaux de la protéine HD (travail publié en 2005 par Slow et al.). Bien que ces fragments forment des agrégats aucun signe comportemental de la maladie ni aucune neuro-dégénérescence n'a été observée dans ces souris. Ceci suggère que le problème ne vient pas du fractionnement lui-même mais de la génération de fragments toxiques spécifiques.

Dans cette nouvelle étude Hayden et son équipe ont analysés les conséquences de l'inhibition de 2 sites de clivages un pour la Caspase 3 et un pour la Caspase 6 sur le développement de la pathologie par les souris YAC128. Ils ont ainsi observé qu'en bloquant l'action de la Caspase 3 les souris ont développées la maladie, tandis qu'en inhibant complètement le clivage de la huntingtine mutée par la Caspase 6 les souris ne développaient pas de symptômes cognitifs et moteurs, et que leur cerveaux conservait une activité normale.

Cette étude soutient donc l'idée que les fragments toxiques issus spécifiquement du clivage de la huntingtine mutée par la Caspase 6, et pas par d'autres Caspases, sont nécessaires pour initier les événements conduisant au dysfonctionnement neuronal et à la neuropathologie.

Une autre conclusion positive est que les souris MH résistantes Caspase 6 ont été protégées du stress excitotoxique, et des neurotoxines.

C'est une étude passionnante parce qu'elle identifie une cible qui peut être atteinte par le développement de médicaments. Cependant, il est important de noter que les souris ont été modifiées pour être résistantes à la Caspase 6. Elles n'ont pas été « guéries » parce qu'elles n'ont jamais développé la maladie, elles ont été empêchées de la développer. Puisqu'elles n'ont pas été traitées avec un médicament (qui serait notre but pour des patients MH), une prochaine étape sera de tester un inhibiteur de la Caspase 6 chez les souris.

Des bonnes nouvelles émanent du CHDI (Centre de recherche sur la MH à but non lucratif, soutenu par High Q Foundation), qui œuvre activement pour le développement de médicaments pour la Maladie de Huntington,. Des efforts sont déjà en cours pour développer un inhibiteur de la caspase 6 qui soit sûr et efficace. Selon le Docteur Robert Pacifici (Directeur du Bureau Scientifique du CHDI), ils espèrent avoir un inhibiteur de la Caspase 6 disponible pour une évaluation dans le modèle souris d'ici la fin de l'année. Ces composants auraient besoin de nouveaux développements pour s'assurer qu'ils ont traversé la barrière sang/cerveau et qu'ils sont sûrs pour une utilisation à long terme chez les patients, mais si le concept fonctionne pour les animaux, même s'il y a toxicité, une piste de recherche peut être ouverte.

"Nous voudrions féliciter le Docteur Hayden et ses collègues pour la publication de ces résultats très intéressants.", a dit le Docteur Pacifici lors de la publication de l'étude, "le CHDI est conscient de l'importance qu'ils représentent pour la découverte et le développement de médicaments ainsi que pour identifier les inhibiteurs appropriés pour la Caspase 6. Nous attendons avec intérêt d'employer ces molécules pour examiner, en collaboration avec lui, si nous pouvons empêcher ou ralentir la progression de la MH en visant cette cible et en arrêtant la production des fragments toxiques. »

Sites de référence :

CHDI : <http://www.chdi-inc.org/>

CMMT : <http://www.cmmt.ubc.ca/hayden/>

HDL : <http://www.hdlighthouse.org/>

Traduction : Roger Picard – Equipe Istem (Evry)

Caspase 6 Resistant HD Mice Do Not Develop Huntington's Disease

Marsha L. Miller, Ph.D. Posted to the HDL: 16 Jun 2006

HD Lighthouse Contributing Editor's Comment:

This landmark study by long time HD researcher Michael Hayden and colleagues points us in a new direction for the development of a treatment.

The study was done with the YAC128 mouse. This mouse model more closely resembles Huntington's Disease than the R6/2 mouse which gets sick very early. The YAC128 mouse model develops the disease later with cognitive dysfunction preceding movement disorder followed by neurodegeneration in the striatum.

In the last few years, researchers have learned a great deal about what goes wrong in HD -- defects in energy metabolism, dysregulation of gene transcription, impaired protein folding and clearance, etc -- but the key to developing effective treatments is to discover which are the most important pathologies and target them for drug development. This research supports the theory that the production of toxic fragments of the HD protein by caspase cleavage is a key pathology and identifies the inhibition of caspase 6 as a good target for drug development.

The toxic fragments theory of HD is that a key event in the development of the disease is the cleavage of the HD protein into fragments by caspases. The huntingtin's protein is a cytoplasm protein. However, the fragments enter the nucleus of the cell where they cause dysfunction in multiple ways.

Further clues about the role of fragmentation were provided by the development of the shortstop mouse in work by Hayden and colleagues published in 2005. (Slow et al 2005). This mouse expresses an N-terminal HD protein fragments. Fragments did enter the nucleus of the cell and did form aggregates and yet there was no evidence of disease in the mouse's development or behavior and no neurodegeneration occurred. Therefore, the problem could not be fragmentation itself but would have to be the generation of *specific* toxic fragments.

The word caspase comes from cysteine-aspartic-acid-proteases. Caspases are enzymes which are used in apoptosis, programmed cell death. There are various caspases which initiate the process, which cleave proteins and which actually 'execute' the cell. Apoptosis is a necessary process in development and also in destroying tumors. Unfortunately apoptosis is also implicated in neurodegenerative disorders. Apoptosis is also triggered by cellular stress, especially mitochondrial stress, and this is known to occur with Huntington's and the various other neurodegenerative disorders. Caspase 3 and caspase 6 cleave the HD protein.

The current experiment targeted two sites where fragmentation might occur, the site or part of the HD protein which cleaves in response to caspase 3 and the part which cleaves in response to caspase 6. The researchers engineered two types of HD mice. They found that caspase 3 resistant mice developed the disease but the caspase 6 resistant mice did not. The caspase 6 resistant mice did not appear to have cognitive defects or behave abnormally and neurodegeneration was absent.

They did experience aggregation later than usual but the aggregation was not associated with pathology, just as in the shortstop mouse. The study therefore supports the idea that it is specific toxic fragments which are a major pathology in Huntington's disease, those generated by caspase 6 cleavage and not those generated by other caspases or processes.

Another positive finding was that the caspase 6 resistant HD mice were protected from excitotoxic stress and neurotoxins.

This is an exciting study because it identifies a target which can be addressed through drug development. It is important to note, however, that the mice were engineered to be resistant to caspase 6. They were not 'cured' because they never developed the disease, it was prevented. Since they were not treated with a drug (which would be our goal for HD patients), a next step will be to test a caspase 6 inhibitor in the mice.

More good news is that CHDI, the nonprofit drug development organization for Huntington's Disease, has been proactive about a potential treatment. Efforts are already underway to develop a safe, effective caspase 6 inhibitor. According to Dr. Robert Pacifici (Chief Scientific Officer at CHDI) they hope to have a caspase 6 inhibitor available for testing in mice by the end of the year. These compounds would need further development to make sure that they crossed the blood brain barrier and were safe for long term use in people, but if the concept works in animals, even if there is toxicity, more work can be done.

"We would like to congratulate Dr. Hayden and his colleagues on the publication of these very intriguing results.", Dr. Pacifici said on learning of the Cell paper's release. "CHDI is leveraging its considerable drug discovery and development resources to identify suitable inhibitors for caspase 6. We look forward to using these molecules to collaboratively test whether we can prevent or slow the progression of HD by intervening at this target and stopping the production of toxic fragments."

To learn more about mouse models, read the Hereditary Disease Workshop report, "Behavioral Assessment of Mouse Models of Huntington's Disease." Cardiff, Wales, July 20-21, 2002. [[HDF Workshop Report](#)]

To learn about the shortstop mouse, read this article: E.J. Slow, et al "Absence of behavioral abnormalities and neurodegeneration in vivo despite widespread neuronal huntingtin inclusions." Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 005 Aug 9;102(32):11402-7. [[National Academy Report](#)]

To learn more about the toxic fragment theory of HD pathology, read the Hereditary Disease Workshop report, "The Role of Proteolysis in the Pathogenesis of Huntington's Disease." Novato, California, December 4-5, 2001. [[HDF Workshop Report](#)]