Prédire l'âge d'apparition des premiers symptômes

Une nouvelle étude démontre qu'une seule lettre de l'ADN peut faire une grande différence

A quel âge vais-je commencer à montrer des symptômes ? Cette question est cruciale pour quiconque est porteur de la mutation génétique responsable de la maladie de Huntington (MH). Il en va de même pour ceux qui ont la mutation avec une pénétrance dite réduite (zone grise) et qui ignorent s'ils développeront la maladie un jour.

Une nouvelle étude menée au laboratoire du Dr. Michael Hayden à l'Université de la Colombie-Britannique (UBC) et récemment publiée dans 'l'American Journal of Human Genetics (1)' fournit de nouvelles réponses.

Nous savons que le nombre de répétitions du triplet CAG joue un rôle clé pour prédire l'âge d'apparition des premiers symptômes. De manière générale, plus le nombre de répétitions du triplet CAG est élevé plus les symptômes de la personne commenceront tôt. Ce n'est toutefois pas le seul facteur à prendre en compte. C'est pourquoi Jeanne et Joseph peuvent avoir le même nombre de répétitions mais Jeanne manifestera des symptômes dès l'âge de 30 ans tandis que les symptômes de Joseph ne commenceront qu'à 60 ans.

Alors se passe-t-il d'autre? Selon Dr. Galen Wright, un associé de recherche au laboratoire de Dr. Michael Hayden (UBC), une différence minime dans le gène de la MH peut avoir un impact majeur.

Dr. Wright explique que l'ADN sert de livre de recettes aux cellules leur disant quels acides aminés assembler pour créer différentes protéines. Dans une recette, chaque 'mot' de trois lettres correspond à un bloc de construction de protéines, appelé acides aminés. Par exemple, le triplet CAG correspond à l'acide aminé glutamique. Même chose pour le triplet CAA.

La plupart des personnes qui ont hérité de la mutation du gène de la MH ont dans leur chaîne de triplets CAG, qui cause la MH, un triplet CAA juste avant le dernier CAG. Cependant, environ 1% de personnes n'ont pas cet avant-dernier triplet CAA mais un autre CAG. Jusqu'à présent, les scientifiques ne prêtaient pas beaucoup d'attention à cette différence. Après tout, dans les deux cas, l'ADN donne la même instruction à la cellule de faire le même acide aminé, la glutamine.

Cependant, la découverte faite récemment par Dr. Hayden et Dr. Wright (et leurs collègues) démontre que lorsqu'un triplet CAG est l'avant-dernier des triplets, la personne risque de développer des symptômes beaucoup plus tôt qu'une personne ayant le triplet CAA comme avant-dernier triplet. Parfois même des décennies plus tôt.

Ils ont aussi découvert que cet avant-dernier triplet fait une grosse différence pour les gens porteurs de la mutation avec une pénétrance réduite (36-39 répétitions de CAG). Les personnes avec une telle mutation peuvent, ou non, manifester les symptômes de la MH durant leur vie. Lorsque l'avant-dernier triplet est CAG plutôt que CAA, le risque de présenter des symptômes est grandement accu.

Les scientifiques ne comprennent pas entièrement pourquoi ce triplet particulier est si important, mais ils soupçonnent que cela est lié à la réparation de l'ADN. Les cellules de notre corps sont constamment exposées à des facteurs qui causent des dommages à notre ADN. Durant le processus de réparation, des

erreurs dans l'ADN peuvent s'introduire. Sans le CAA comme avant-dernier triplet, il est plus facile pour des morceaux d'ADN de se répéter par erreur. Cela est d'autant plus vrai pour les régions du cerveau les plus affectées par la MH.

D'autres facteurs influencent l'âge d'apparition des premiers symptômes, mais l'impact de cet avant-dernier triplet est considérable en comparaison. A l'heure actuelle, il est malheureusement compliqué et long de vérifier cet élément. Lorsque les chercheurs développeront une méthode plus simple et plus rapide d'identifier l'avant-dernier triplet, les Drs. Hayden et Wright espèrent que cet examen deviendra une partie intégrante des tests génétiques prédictifs.

Cela signifie que les personnes qui ont cet avant-dernier triplet CAG au lieu du CAA auront une estimation plus précise du moment où leurs symptômes de la MH seront susceptibles d'apparaître. De même, les gens porteurs de la mutation avec une pénétrance réduite auront une meilleure idée concernant leurs risques de développer la maladie.

Dr Wright prévoit que de nouvelles découvertes dans les années à venir nous permettront de comprendre et prédire encore mieux l'âge d'apparition. 'C'est un domaine de la recherche très actif en ce moment' dit-il. Tous les échantillons de sang et de tissu cérébraux donnés à la HDBiobank du Dr. Hayden (UBC) dans les 30 dernières années permettent cette recherche. 'Sans le cadeau des familles pour la recherche, nous ne serions pas capables de répondre à toutes ces questions', ajoute-t-il.

Pour plus d'informations sur la BioBank pour la maladie de Huntington at l'Université de la Colombie-Britannique, visitez le : http://cmmt.ubc.ca/facilities-services/centre-for-huntington-disease/dna-and-tissue-bank/.

1. Wright GEB, Collins JA, Kay C. et al. Length of Uninterrupted CAG, Independent of Polyglutamine Size, Results in Increased Somatic Instability, Hastening Onset of Huntington Disease. American Journal of Human Genetics 2019

Article écrit par Julie Stauffer, traduit en français par Danièle Bouret.