



# ESPOIRS ET AVANCÉES

LE POINT SUR LA SCIENCE - 2017

## Découverte inspirante grâce au rayonnement et à l'inclusion **La FRMD alimente les avancées de la recherche en dialoguant avec des experts de divers domaines**

Tous les ans, la FRMD convoque une réunion du Medical & Scientific Advisory Council (MSAC, conseil consultatif médical et scientifique), le groupe de réflexion de la Fondation, pour discuter des développements les plus récents de la recherche sur la dystonie et pour mettre au point la stratégie des activités scientifiques pour l'année. L'importance d'attirer de nouveaux chercheurs pour travailler sur la dystonie a été un thème récurrent tout au long des discussions qui ont eu lieu lors de la rencontre du CCMS de cette année à Phoenix, les 16 et 17 février. Les chercheurs invités à présenter leurs travaux reflétaient ce thème.

Le conférencier principal de 2017, Jesse Goldberg, MD, Ph. D. de la Cornell University, étudie les oiseaux chanteurs pour comprendre les mécanismes du cerveau pour l'apprentissage moteur. Les oiseaux chanteurs possèdent des circuits de noyaux gris centraux spécialisés dans l'apprentissage du chant, des circuits qui sont associés à la dystonie et à d'autres troubles du mouvement chez les humains. La présentation du Dr Goldberg a suscité une discussion captivante sur la relation quelque peu inattendue entre la manière dont les oiseaux chanteurs maîtrisent le chant et la capacité du système nerveux humain d'apprendre et de contrôler les mouvements.

Mark Moehle, Ph. D., boursier postdoctoral au Vanderbilt Center for Neuroscience Drug Discovery, a pour sa part reçu l'an dernier le premier Mahlon DeLong Young Investigator

**Le soutien de la FRMD a permis à la Dystonia Coalition d'économiser 1,5 million de dollars en frais administratifs, de sorte que les fonds vont directement à la recherche.**

Award. Après avoir présenté sa recherche actuelle, il a obtenu des félicitations pour ses « progrès fantastiques » qui ont permis de comprendre comment une mutation du gène DYT25/GNAL mène à la dystonie et de tester l'efficacité de médicaments particuliers pouvant contrer les effets négatifs de la mutation.

Consultez la chaîne YouTube de la DMRF pour y trouver les entrevues avec le Dr Goldberg et Mark Moehle.

H. A. Jinnah, MD, Ph. D. de la Emory University et chercheur principal de la Dystonia Coalition [coalition sur la dystonie] a présenté un résumé des activités des dernières années de la Coalition. Pour sa part, Beth-Anne Sieber, Ph. D., directrice de programme au National Institute of Neurological Disorders & Stroke, a fait le point sur les activités de l'institut qui portent sur la dystonie.

La FRMD a l'intention d'annoncer une nouvelle bourse de recherche destinée aux jeunes chercheurs plus tard au cours de l'année. Les récipiendaires des bourses cliniques de 2017 pour inciter à former les spécialistes des troubles du mouvement de la relève ont été annoncés en mars.



**De gauche à droite : Le conférencier principal du MSAC, le Dr Jesse Goldberg, le directeur scientifique de la FRMD, le Dr Mahlon DeLong, la chef de la direction scientifique de la FRMD, Jan Teller, et Rose Goodchild, membre du MSAC de la FRMD et récipiendaire d'une subvention.**

Les découvertes du Dr Dauer dans le domaine de la dystonie sont parmi les plus innovantes du domaine.



## Mouvement, modèles, élan

# Entrevue avec le Dr William Dauer, MD

Pour illustrer la façon dont les investissements destinés à de jeunes chercheurs mènent à des progrès de recherche exponentiels, le Dr William Dauer est un spécialiste des troubles du mouvement et un spécialiste de la recherche fondamentale à la University of Michigan qui a reçu sa première subvention de la FRMD en 1998.

### **FRMD : Qu'est-ce qui a suscité votre intérêt pour la recherche sur la dystonie?**

**WD :** J'ai eu connaissance de la recherche sur la dystonie et je m'y suis intéressé lorsque j'étais résident en neurologie à Columbia où j'ai principalement côtoyé Stan Fahn et Susan Bressman, ainsi que Paul Greene, qui étaient tous engagés activement dans la recherche sur la dystonie appuyée par la FRMD. J'avais des antécédents en recherche fondamentale et je me demandais quel projet j'entreprendrais au cours d'études postdoctorales sur les aspects cliniques et la recherche sur les troubles du mouvement. C'est au cours de cette période que le gène DYT1 a été découvert. C'était très excitant et cela m'a amené à consacrer mes études à mettre au point un modèle de cette maladie et à comprendre la pathogenèse de la dystonie DYT1, avec l'espoir de trouver de meilleurs traitements grâce à ces travaux.

Le moment où j'ai obtenu ma première subvention de la FRMD a été et demeure un moment très important pour moi. Lorsque vous êtes un jeune chercheur et que vous n'êtes pas certain de la manière dont les gens accueilleront votre travail, obtenir sa première subvention est un grand événement. Bénéficier de la confiance de la Fondation pour aller de l'avant avec un projet a été le début d'une relation vraiment formidable. Sans le financement et le soutien répétés de la FRMD, de même que les symposiums qu'elle a tenus, je doute que je ferais le travail que je fais aujourd'hui. Cela signifie également que les personnes qui ont travaillé dans mon laboratoire n'auraient pas nécessairement travaillé sur le gène DYT1, notamment Rose Goodchild qui a tôt fait de joindre le personnel de mon laboratoire et qui est maintenant une chercheuse indépendante dans le domaine de la dystonie. Rien de cela ne serait probablement arrivé, n'eût été cette première subvention de la FRMD.

### **FRMD : Parmi les progrès de la recherche fondamentale ou de la recherche clinique, auxquels vous ou d'autres chercheurs avez participé, lesquels se démarquent le plus?**

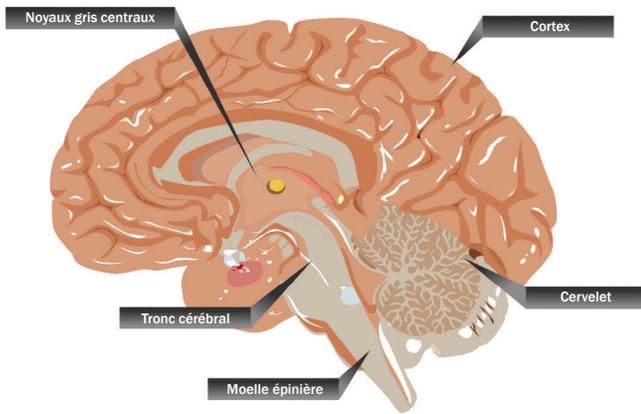
**WD :** Dans le domaine des traitements cliniques, l'avancée de recherche la plus palpitante depuis mes débuts est la stimulation cérébrale profonde [SCP]. Celle-ci a sans aucun doute transformé la vie de nombreuses personnes atteintes de dystonie. Mais il reste des personnes qui continuent de manifester des symptômes et pour lesquelles la stimulation cérébrale profonde ne procure pas autant de bénéfices. Il y a beaucoup de travail à accomplir dans le domaine de la SCP en général et dans l'imagerie

cérébrale et des circuits de la dystonie en particulier, c'est-à-dire tenter de comprendre comment nous pouvons faire mieux parce qu'évidemment, nous voulons traiter toutes les personnes atteintes de dystonie de manière efficace. Cela inclut comprendre les changements qui se produisent dans les circuits du cerveau, chercher de nouvelles cibles et il y a le travail technique sur les machines de SCP elles-mêmes.

Les travaux cliniques sur les circuits sont effectués en synergie avec la recherche fondamentale pour comprendre ce que des groupes de cellules cérébrales font de manière anormale pour causer des mouvements dystoniques ainsi que la manière dont différents groupes de cellules cérébrales peuvent communiquer les uns avec les autres d'une manière anormale, ce qui peut être réellement important pour comprendre cette maladie. En ce qui concerne notre travail, au cours des dernières années nous avons été réellement emballés par la mise au point de modèles de souris atteintes de dystonie qui reproduisent effectivement le genre de mouvements anormaux apparents que les personnes atteintes de dystonie manifestent. Pour la première fois, cela nous permet de commencer à poser quelques-unes de ces questions concernant les circuits cérébraux — différentes régions du cerveau — et de tenter de trouver ceux qui peuvent être essentiels pour les mouvements et les nouvelles manières dont ils pourraient être manipulés. Nous espérons au bout du compte trouver des médicaments qui seraient en mesure de le faire.

Parmi les autres aspects captivants auxquels nous avons participé, mentionnons la question de savoir pourquoi un groupe précis de cellules fonctionne de manière anormale lorsqu'une personne a une mutation qui donne lieu à la dystonie. À l'égard du gène DYT1, plusieurs choses passionnantes se sont produites depuis la découverte du gène en ce qui concerne la manière dont fonctionne une protéine à l'intérieur d'un neurone, c'est-à-dire une cellule nerveuse. Simplement pour donner une idée du travail auquel nous nous consacrons, nous avons tout d'abord découvert que la protéine torsine A fonctionne au niveau de la membrane qui entoure le noyau de la cellule, l'enveloppe nucléaire. De plus en plus, nous identifions, de concert avec d'autres chercheurs, les différentes conséquences des fonctions de l'enveloppe nucléaire lorsque que la torsine A est défectueuse. Si vous imaginez que le noyau est le centre de contrôle de la cellule, il s'y trouve une chose appelée le cœur nucléaire qui est le portail qui permet de laisser entrer et sortir de l'information de ce centre de contrôle. Il semble que la torsine A puisse jouer un rôle sur la formation de ces centres de contrôle et le genre d'informations qu'ils

## Anatomie du cerveau



permettent d'échanger dans un sens et dans l'autre. Voilà l'état des travaux en cours. Ce qui est passionnant à leur égard, de même qu'à l'égard des travaux concernant les circuits, est que des personnes qui ne sont pas des « chercheurs dans le domaine de la dystonie », mais qui s'intéressent à ces processus de base comme les circuits cérébraux ou le trafic nucléaire, en viennent à s'intéresser à la maladie.

Plus nous en apprenons sur les régions de base qui sont impliquées dans la dystonie primaire et plus nous en faisons la cartographie et que nous faisons connaître nos résultats au monde de la recherche, nous pourrions alors être en mesure d'attirer d'autres chercheurs qui en ce moment n'ont pas la dystonie dans leur champ de vision. Cette façon de faire accélérera, espérons-le, les progrès en faisant intervenir dans le domaine de nouveaux chercheurs ingénieux qui peuvent remettre en cause les idées reçues. C'est ainsi que l'on fait de la grande science. Il s'agit d'une époque passionnante où plusieurs choses convergent. Nous avons le sentiment que les années à venir permettront de faire des découvertes plus rapidement et, souhaitons-le, qu'elles pourront faire une différence pour les personnes atteintes de dystonie.

### **FRMD : Parlez-nous de vos modèles de souris les plus récents et de ce que ces modèles nous enseignent?**

**WD :** Nous avons récemment publié deux articles décrivant une variété de modèles de souris qui montrent tous des mouvements de torsion anormaux qui ressemblent à la dystonie chez les humains. Pendant plusieurs années, nous avons eu beaucoup de difficulté à mettre au point des modèles qui présentaient ce que j'appellerais des mouvements de torsion « apparents ». Il est important de mettre au point de tels modèles puisque si les animaux manifestent de tels symptômes, nous pouvons tenter d'en découvrir la cause et les interventions qui peuvent améliorer leur état. Les caractéristiques cliniques de la dystonie DYT1, particulièrement sa survenance pendant l'enfance, indiquent que des étapes importantes de la maladie surviennent pendant la maturation cérébrale. Sachant cela, nous avons mis au point de nouveaux modèles chez lesquels la fonction de la torsine A était nettement insuffisante pendant la période de développement « juvénile », mais pas au point d'être mortel, permettant aux animaux de vivre suffisamment longtemps pour que les mouvements anormaux apparaissent. Les modèles antérieurs n'avaient peut-être pas de problèmes de torsine A suffisamment graves ou bien ils mouraient prématurément.

## FYI

- Les neurones sont des cellules du cerveau et de la moelle épinière. Les neurones communiquent entre eux par la transmission des signaux qui empruntent des circuits cérébraux (également appelés réseaux ou voies du cerveau).
- La torsine A est une protéine dans les neurones qui cause la dystonie lorsqu'elle ne fonctionne pas normalement. Le gène **DYT1**, découvert par des chercheurs financés par la FRMD, est responsable du codage de la torsine A.

Une fois que nous avons mis au point ces modèles, nous nous sommes concentrés sur le développement du système nerveux et ce qui le rend vulnérable à l'insuffisance de la torsine A. Nous avons découvert que certaines cellules dans les régions du cerveau liées aux mouvements sont particulièrement vulnérables à la maladie et potentiellement à la mort en raison de l'absence de fonction de la torsine A. Un groupe particulièrement intéressant et potentiellement important de ces cellules vulnérables est situé dans les noyaux gris centraux et sont appelés interneurons cholinergiques. Parmi les millions de cellules des noyaux gris centraux, seule cette petite population de cellules affiche des défauts clairs (et même plusieurs meurent). Nous nous posons maintenant la question visant à connaître la raison pour laquelle ces cellules sont vulnérables, ce qui les rend spéciales? Si nous l'apprenons, il est à souhaiter que nous puissions trouver une manière de bloquer ce qui se passe ou si cela se produit, de renverser ou de supprimer cette activité. Nous avons le sentiment d'avoir en main les outils pour ce faire.

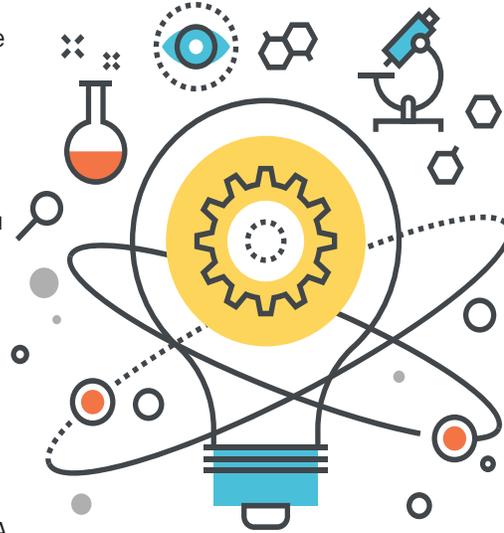
Nous rédigeons à l'heure actuelle une demande de subvention aux NIH [National Institutes of Health, instituts nationaux de la santé aux États-Unis], et compte tenu de la puissance de ces modèles, nous avons été en mesure d'attirer des collaborateurs exceptionnels pour nous aider dans ces travaux. Pour vous donner un petit aperçu, il existe maintenant plusieurs technologies qui permettent de déclencher ou d'arrêter l'activité de certains types de cellules cérébrales parmi les milliards qui y existent. Ainsi, dans l'un de nos modèles, nous prévoyons exciter ou réprimer ces interneurons cholinergiques pour voir si cette action supprimera les symptômes ou les aggravera; cela n'a jamais été fait auparavant. Cela est donc très stimulant parce que cela pourrait permettre de véritablement cibler un certain groupe de cellules sur lesquelles il est important de se concentrer. D'autres groupes de chercheurs ont obtenu des résultats intéressants relativement à ces cellules, mais celles-ci n'ont jamais été examinées chez un modèle qui manifestait des symptômes apparents. Nous sommes très enthousiastes à la perspective de ces travaux.

*Pour l'entrevue complète avec le Dr Dauer et des renseignements supplémentaires sur ses découvertes et travaux en cours, vous êtes invité à consulter le site Web à l'adresse [dystonia-foundation.org/dauer\\_interview](http://dystonia-foundation.org/dauer_interview)*

# Découvertes récentes des chercheurs financés par la FRMD

De nouvelles découvertes concernant la dystonie sont publiées tous les jours alors que les chercheurs du monde entier continuent de travailler en vue de mettre au point de meilleurs traitements et de trouver un remède. Voici quelques-unes des découvertes récentes des chercheurs financés par la FRMD.

- Des techniques de cristallographie ont révélé la structure 3-D de la torsine A, une étape essentielle pour l'élaboration de nouvelles stratégies de traitement.
- La torsine A joue un rôle inattendu dans le métabolisme des lipides. Les lipides sont des molécules de graisse qui jouent un rôle dans le maintien de la structure et le fonctionnement des neurones.
- Dans les modèles cellulaires et animaux, une protéine appelée la torsine B peut préserver des neurones des effets de la torsine A qui a subi une mutation et qui cause la dystonie.
- Lorsque la torsine A devient anormale, il y a une perturbation dans la physiologie du calcium à l'échelle cellulaire.
- Une étude qui a suivi pendant une période pouvant aller jusqu'à dix ans des personnes ayant subi des traitements de stimulation cérébrale profonde en a montré les avantages à long terme pour la dystonie.
- Des études qui n'ont pas réussi à montrer l'efficacité de nouveaux médicaments pour traiter la dystonie ont toutefois révélé des anomalies précises dans certains neurones qui pourraient expliquer les origines de la dystonie dans le cerveau.



*Les plus petits offrent de grands enseignements*

## Des découvertes dans le domaine de la dystonie infantile révèlent un nouveau gène

Plusieurs groupes de chercheurs publient d'importantes nouvelles données sur le traitement de la dystonie chez les enfants. À titre d'exemple, une équipe dirigée par des chercheurs du University College London a publié un article fondamental décrivant la découverte de la mutation d'un gène appelé KMT2B (DYT28) qui cause la dystonie progressive chez les enfants. Les chercheurs décrivent la dystonie KMT2B comme une dystonie complexe transmise par un gène dominant et dont l'apparition a lieu au cours de la première enfance et de la petite enfance. La plupart des enfants atteints développent une dystonie dans les membres, de même que des symptômes prononcés dans le cou, le crâne et le larynx. Certains enfants manifestaient une incapacité intellectuelle, des troubles psychiatriques, des caractéristiques faciales particulières et d'autres symptômes non moteurs.

Outre l'identification d'un nouveau trouble du mouvement génétique, l'équipe a découvert un nouveau mécanisme potentiellement crucial causant la dystonie. De plus, elle a observé que même si cette dystonie particulière ne répondait pas bien au traitement par médicaments pris oralement, la réponse à la stimulation cérébrale profonde (SCP) pouvait être très importante et dans certains cas, elle rétablissait la capacité de marcher. Ces travaux confirment qu'un diagnostic approprié, incluant des tests génétiques complets, est nécessaire pour en arriver au traitement thérapeutique le plus efficace.



Partagez votre expérience de la dystonie avec des chercheurs qui travaillent pour trouver un remède, à [www.globaldystoniaregistry.org](http://www.globaldystoniaregistry.org).

