

DYSTONIA  
MEDICAL  
RESEARCH  
FOUNDATION  
CANADA



FONDATION DE  
RECHERCHE  
MÉDICALE SUR LA  
DYSTONIE  
CANADA

*serving all dystonia-affected persons  
déservant toutes personnes atteintes de dystonie*

# EXPLIQUER LA COMPLEXITÉ DE LA DYSTONIE

PLUS DE 40 ANS DE RÉALISATIONS DANS LE DOMAINE DE LA RECHERCHE



# Les progrès de la recherche : d'hier à aujourd'hui

## Plus de 40 ans

### À STIMULER LA RECHERCHE DANS LE MONDE ENTIER

En 1976, la DMRF a lancé des travaux de recherche à l'échelle mondiale pour trouver un remède.

La DMRF a financé des avancées scientifiques cruciales tout en investissant pendant des décennies dans le soutien d'un environnement de recherche dans lequel les chercheurs peuvent consacrer leur carrière à la dystonie.

Les progrès de la recherche fondamentale et clinique ont mené à des études génétiques poussées, à des connaissances issues des technologies de la neuroimagerie et à des efforts sans précédent pour découvrir des médicaments.

## Il y a 40 ans

Seulement 200 comptes rendus avaient été publiés sur la dystonie.

Un petit groupe de neurologues pionniers a relié la dystonie à un groupe de nerfs dans le cerveau appelé les noyaux gris centraux.

Les patients étaient régulièrement mal diagnostiqués et traités pour des maladies psychiatriques.

Le domaine des « troubles du mouvement » n'existait pas.

Il n'y avait pas de traitements reconnus.

La Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis n'avait pas encore approuvé la neurotoxine botulique pour traiter la dystonie.

Les enfants atteints de dystonie généralisée sévère étaient traités au moyen de l'ablation de parties du cerveau.

Aucune modification génétique n'était associée à la dystonie. La génétique de la dystonie n'était pas comprise.

Des chercheurs pionniers commençaient tout juste à cartographier les circuits moteurs du cerveau. La stimulation cérébrale profonde n'était pas appliquée pour traiter la dystonie.

Les techniques d'imagerie cérébrale telles que l'imagerie par résonance magnétique (IRM) et la tomographie assistée par ordinateur (CT) commençaient à être utilisées.

On savait peu de choses sur les protéines impliquées dans la dystonie. Il y avait peu de cibles potentielles pour les médicaments.

Le manque de connaissances a empêché le développement de médicaments dédiés à la dystonie.

## Aujourd'hui

Aux États-Unis, la National Library of Medicine répertorie à elle seule 20 000 études et analyses sur la dystonie. Des articles médicaux relatifs à la dystonie sont publiés tous les jours.

Les origines de la dystonie dans le cerveau semblent résider dans les interactions complexes des noyaux gris centraux et du cervelet en conjonction avec le cortex. La dystonie est largement comprise comme étant un trouble des circuits.

La dystonie est définie comme un syndrome neurologique de contractions musculaires involontaires touchant un ou plusieurs endroits du corps, provoquant fréquemment des torsions et des mouvements répétitifs ou des postures anormales.

La dystonie est considérée comme plus qu'un simple trouble du mouvement. Les aspects non moteurs semblent inclure des différences relativement au traitement sensoriel, à la dépression et à l'anxiété.

Des stratégies de traitement complètes ont été publiées et largement reconnues.

Les injections de neurotoxine botulique sont un traitement de choix pour la dystonie. Trois marques sont offertes au Canada.

Les options de traitement pour les enfants et les adultes peuvent inclure les médicaments oraux, les injections de neurotoxine botulique, la stimulation cérébrale profonde et des approches de soutien telles que la physiothérapie.

Les chercheurs ont identifié de nombreux gènes et marqueurs génétiques. Ils explorent actuellement l'étroite relation entre divers gènes et leurs protéines.

En 2003, la FDA a approuvé la stimulation cérébrale profonde (SCP) dans le cadre d'une exemption pour motif humanitaire pour le traitement de la dystonie primaire chronique réfractaire, y compris la dystonie généralisée, segmentaire, l'hémidystonie et la dystonie cervicale. La SCP est utilisée au cas par cas pour un large éventail de patients, y compris les dystonies généralisées chez l'enfant et l'adulte, les dystonies tardives, les dystonies cervicales, les dystonies myocloniques et d'autres formes de dystonie.

Les avancées technologiques en matière d'imagerie cérébrale, de méthodes de stimulation du cerveau et de pratiques chirurgicales ont considérablement évolué. Des thérapies de neuromodulation non invasives sont à l'étude et visent à reproduire les bienfaits de la stimulation cérébrale profonde sans neurochirurgie.

Chaque découverte de gène de dystonie indique une protéine qui pourrait être une cible potentielle pour un médicament. Par exemple, la découverte du gène DYT1 a mené à la découverte d'une protéine cellulaire dans le cerveau appelée torsineA, qui provoque la dystonie lorsqu'elle est anormale en raison d'une mutation génétique. Les chercheurs tentent actuellement de préciser le rôle et le comportement de la torsineA et d'autres protéines de la dystonie au niveau cellulaire.

Outre les traitements existants, des recherches sont en cours pour identifier de nouveaux médicaments pour traiter la dystonie.

Les efforts de recherche de la Dystonia Medical Research Foundation (DMRF, États-Unis) et de la Fondation de la Recherche Médicale sur la Dystonie Canada ont permis d'accumuler une multitude de données, dans de nombreuses disciplines scientifiques qui, ensemble, permettent de comprendre la dystonie de manière pluridimensionnelle et approfondie.

## TABLE des MATIÈRES

QUESTIONS CLINIQUES .....	6
NEUROPHYSIOLOGIE.....	8
MODÈLES PATHOLOGIQUES .....	10
GÈNES ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE .....	12
DÉCOUVERTE DE MÉDICAMENTS.....	16
ESSAIS CLINIQUES .....	17
DYSTONIES PARTICULIÈRES .....	18
L'AVENIR .....	19
Faits saillants de la recherche au Canada .....	20

## DMRF – EXPLIQUER LA COMPLEXITÉ DE LA DYSTONIE

### Plus de 40 ans de réalisations en matière de recherche

*Sur la voie pour trouver un remède pour la dystonie, nous devons essayer d'en comprendre les causes et les mécanismes biologiques. Il s'agit d'une tâche complexe. Il existe de nombreuses formes de dystonie. Certaines sont causées par des mutations génétiques bien définies, tandis que d'autres se situent à l'extérieur d'une classification génétique et pourraient être dues à des anomalies du réseau cérébral d'origine encore inconnue. Même si cette complexité peut être considérée comme un obstacle pour révéler la nature de la dystonie, elle peut aussi, curieusement, offrir de nombreux avantages stratégiques dans notre difficulté à comprendre cette maladie.*

*Les efforts de la Dystonia Medical Research Foundation (DMRF, États-Unis) en matière de recherche ont permis d'accumuler une multitude de données, dans de nombreuses disciplines scientifiques qui, ensemble, permettent de comprendre la dystonie de manière pluridimensionnelle et approfondie.*

*La recherche a permis de découvrir de multiples mutations et altérations génétiques à l'origine de la dystonie. Toutefois, notre compréhension accrue des circuits et des réseaux cérébraux nous a permis de redéfinir la dystonie comme étant un trouble complexe des réseaux. Alors que nous progressons dans la recherche sur tous les fronts, nous combinons nos connaissances en génétique et en biologie moléculaire et cellulaire avec ce que nous avons appris des études sur le cerveau humain et animal. C'est cette nécessité actuelle qui anime les efforts scientifiques de la DMRF et les stratégies de financement. Notre portefeuille de financement est le reflet de cette approche.*

#### Des questions simples qui ne le sont pas tant

La DMRF appuie la recherche sur la dystonie depuis plus de 40 ans. Il faut plus que des fonds accordés aux chercheurs pour faire avancer la science concernant la dystonie. Voici ce qui est nécessaire :

Réunir des personnes qui sont ou pourraient être réellement intéressées à comprendre la dystonie et à faire de la recherche sur ses fondements biologiques.

Agir sans cesse pour informer les médecins, les chercheurs, le grand public et les décideurs sur la dystonie afin de susciter plus de recherches et de créer plus de possibilités de financement.

Surveiller le domaine de façon ininterrompue, organiser des réunions de recherche décisives (petites et grandes), être à la recherche de nouvelles perspectives et prendre des risques.

Rejoindre la collectivité des personnes atteintes de dystonie pour appuyer les efforts de recherche grâce à leur participation et à leur plaidoyer en faveur de la recherche sur la dystonie.

Il existe évidemment des différentes approches pour faire tout cela, de la plus passive, c'est-à-dire attendre que le domaine acquière de la maturité et ensuite poser des questions, à la plus proactive, où une évaluation minutieuse du domaine permet d'entreprendre des initiatives audacieuses. Au fil des ans, la DMRF a tout fait. Cela a-t-il donné des résultats? Comment mesurer les progrès scientifiques?



Comment savoir si nous sommes sur la bonne voie? Les progrès scientifiques qui mènent à faire avancer nos connaissances sur la dystonie et à nous permettre de mettre au point de nouveaux traitements sont ce qui compte.

La recherche scientifique est un processus qui est fonction du temps. Les connaissances s'accumulent, sont évaluées, se transforment, changent et ne restent jamais « les mêmes ». Ce qui était un mystère hier peut être évident aujourd'hui et peut changer fondamentalement demain.

Les publications évaluées par les pairs demeurent le meilleur moyen de mesurer la productivité et la réalisation des objectifs de recherche. Les données publiées sont tangibles, partageables et, peut-être le plus important, suscitent de nouvelles questions et recherches.

Le résumé qui suit met en évidence les réalisations de plusieurs chercheurs soutenus par la DMRF. Leurs recherches originales ont produit une montagne de données. Toutes les hypothèses ne se sont pas avérées, toutes les tentatives n'ont pas abouti, *mais tous ces travaux ont contribué à une meilleure compréhension de la dystonie*. Telle est la nature de la recherche. Elle a commencé en posant des questions simples.

## QUESTIONS CLINIQUES

*Les efforts de recherche de la DMRF visent à améliorer la vie des personnes touchées par la dystonie. Cela signifie traduire les découvertes de la recherche en avancées médicales pertinentes pour le diagnostic, le traitement et les soins en général. Il est essentiel de poser des questions fondamentales sur la dystonie pour mieux comprendre ce trouble ainsi que son incidence sur les personnes atteintes.*

### Qu'est-ce que la dystonie?

Les dystonies sont des troubles très diversifiés, tant sur le plan clinique que sur le plan des causes. L'identification des manifestations et des causes de la dystonie sont essentielles aux progrès de la recherche. Avant de pouvoir diagnostiquer et traiter la dystonie, les médecins doivent comprendre ce qu'elle est et ce qu'elle n'est pas.

Depuis le milieu des années 1970, la DMRF a été le moteur du développement d'un consensus quant à la définition et à la classification des dystonies. Cet effort qui s'est appuyé sur des ateliers parrainés par la DMRF et récemment dirigés par le Dr Alberto Albanese, a abouti à la publication en 2013 d'un document qui redéfinit la dystonie et offre un système inédit de classification fondé sur les caractéristiques cliniques et l'étiologie et qui a été largement accepté par les neurologues du monde entier.

Le système de classification révisé reflète la complexité de la dystonie tout en simplifiant le langage utilisé pour la décrire et en discuter. Il s'agit d'un outil à la disposition des cliniciens et des chercheurs du monde entier.

En 2020, le document avait été cité par plus de 1 000 publications sur la dystonie.

### Combien de personnes sont touchées par la dystonie? Est-elle rare?

Ces questions ne sont pas purement théoriques. Elles ont une incidence sur le financement fourni par le gouvernement ainsi que sur les efforts de l'industrie pharmaceutique et des appareils médicaux pour évaluer la taille des populations et des marchés cibles potentiels. Pour leur part, les personnes atteintes et les familles veulent à juste titre savoir combien il existe d'autres personnes comme elles dans le monde. La DMRF l'a reconnu assez tôt et a financé des études sur l'épidémiologie de la dystonie.

L'une des études, dirigée par la Dr<sup>e</sup> Caroline Tanner,

a servi de base à une vaste étude des National Institutes of Health (NIH) menée pendant plusieurs années. Bien que nous soyons encore loin d'avoir établi des chiffres précis pour la prévalence et l'incidence de la dystonie dans le monde entier et aux États-Unis, ces études ont inspiré d'autres pays du monde entier à explorer l'épidémiologie de la dystonie dans des populations bien définies où les informations cliniques sont accessibles par le biais des services de soins de santé nationaux.

Une contribution essentielle de la DMRF au domaine de la dystonie consiste à soutenir de nombreuses études préliminaires qui inspirent des chercheurs indépendants à réaliser par la suite des projets de recherche.

Ces chercheurs reçoivent alors souvent un solide financement fédéral.

La dystonie n'est certes pas aussi rare que nous le pensions. Cependant, des formes génétiques individuelles peuvent être extrêmement rares.

### **Pourquoi existe-t-il autant de formes de dystonie?**

Lorsque la DMRF a commencé ses activités, la dystonie était considérée comme un ensemble de symptômes, une entité pathologique mal définie. Les études cliniques pionnières des D<sup>rs</sup> Stanley Fahn et C. David Marsden, tous deux soutenus par la DMRF, ont mené à une description plus précise de la dystonie, à la reconnaissance de ses origines, et même aux premiers traitements. Leurs efforts ont renforcé, par exemple, la thèse selon laquelle les dystonies focales d'apparition à l'âge adulte et les dystonies héréditaires d'apparition dans l'enfance étaient en effet des variations de la même maladie. Un tableau très complexe de la dystonie en tant qu'ensemble de troubles émergeait finalement.

Le soutien précoce apporté par la DMRF à plusieurs centres cliniques de troubles du mouvement spécialisés dans la dystonie aux États-Unis, au Canada et au Royaume-Uni a constitué la base des études génétiques qui ont ensuite permis d'identifier de nouvelles dystonies et les mutations génétiques qui les provoquent.





Les centres cliniques financés par la DMRF ont été les pionniers en matière de soins et du traitement des patients atteints de dystonie, incluant l'utilisation précoce d'injections de neurotoxine botulique et de médicaments anticholinergiques.

Les centres ont établi des normes de diagnostic, de tests cliniques et de traitement des différentes dystonies.

### **La dystonie n'est pas un trouble psychiatrique, mais a-t-elle des composantes psychiatriques?**

Les travaux novateurs des D<sup>rs</sup> Stanley Fahn et David Marsden ont redéfini la dystonie comme étant un trouble neurologique du mouvement, ce qui permet d'éliminer la mauvaise caractérisation et la stigmatisation de la dystonie en tant que trouble purement psychiatrique. Pourtant, avec le temps, il est clairement ressorti qu'il existe des composantes psychiatriques, qu'elles soient primaires (faisant partie de la symptomatologie de la maladie) ou secondaires (à titre de conséquence de vivre avec la dystonie).

Les premiers travaux de la D<sup>re</sup> Rachel Saunders-Pullman, soutenus par la DMRF, ont mis en lumière l'importance de traiter les problèmes psychiatriques de la dystonie. Cette approche a été récemment poursuivie par le D<sup>r</sup> Mateusz Zurowski en l'appliquant à diverses formes de dystonie. La DMRF finance des projets des D<sup>res</sup> Kathryn Peall et Marina de Koning-Tijssen qui se concentrent sur des problèmes neuropsychiatriques complexes dans le cas de la dystonie myoclonique.

L'examen de ces questions est d'une importance capitale pour les personnes atteintes de dystonie qui cherchent à comprendre l'origine de leurs symptômes psychologiques, surtout étant donné que de nombreux médicaments ont des effets secondaires directs sur l'humeur et le comportement.

Les symptômes psychologiques et psychiatriques peuvent être aussi invalidants, voire plus, que les mouvements et postures dystoniques. Il est essentiel de comprendre et d'évaluer les symptômes psychiatriques chez les personnes atteintes de dystonie pour un traitement complet visant à améliorer la qualité de vie.

*La dystonie est un trouble qui a le potentiel de résoudre de nombreuses énigmes à propos du cerveau. Les travaux réalisés pour mieux comprendre la dystonie sont souvent essentiellement ancrés dans une meilleure compréhension de la façon dont le cerveau produit et contrôle les mouvements du corps, ce qui est pertinent pour pratiquement tout le monde dans le monde. Comprendre le fonctionnement du cerveau est l'une des frontières les plus difficiles et les plus passionnantes de la médecine.*

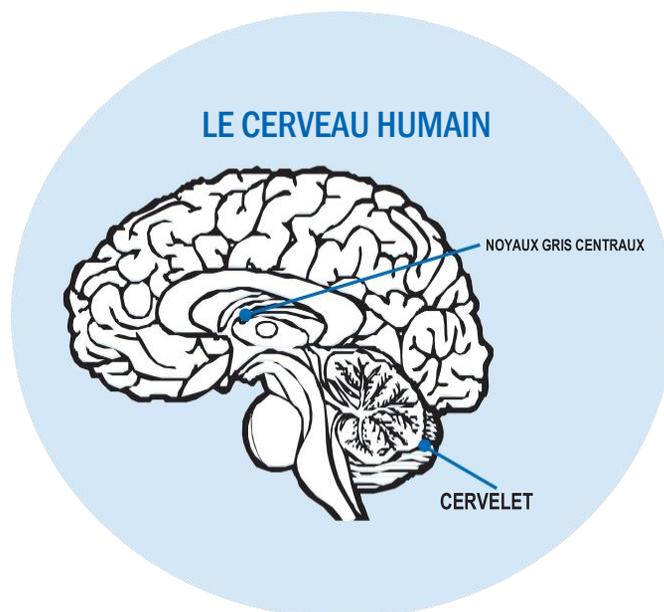
### En quoi le cerveau atteint de dystonie est-il différent?

De la simple neurophysiologie aux circuits, aux réseaux, à la plasticité et à la stimulation cérébrale profonde (SCP), les chercheurs soutenus par la DMRF ont fait des progrès remarquables dans la compréhension de la neurologie sous-jacente à la dystonie.

Le travail de pionnier du directeur scientifique émérite de la DMRF, le D<sup>r</sup> Mahlon DeLong, a clairement mis en évidence les anomalies des circuits cérébraux dans la dystonie. Les noyaux gris centraux sont au centre de la recherche sur la dystonie depuis maintenant des décennies.

**De la simple neurophysiologie aux circuits, aux réseaux, à la plasticité et à la stimulation cérébrale profonde (SCP), les chercheurs soutenus par la DMRF ont fait des progrès remarquables dans la compréhension de la neurologie sous-jacente à la dystonie.**

De nouvelles orientations ont également vu le jour, englobant la physiologie neuronale, d'autres circuits et réseaux cérébraux, le mécanisme de plasticité et la base de la stimulation cérébrale profonde, appliquée avec grand succès à la dystonie. La liste des chercheurs soutenus par la DMRF dans ce domaine est assez longue et comprend (par ordre alphabétique) : les D<sup>rs</sup> Robert Chen, Joseph Classen, N. Charles Harata, Ellen Hess, Ph. D., Leighton Hinkley, Ph. D., William Hutchison, Ph. D., le D<sup>r</sup> Daniel Leventhal, la D<sup>re</sup> Sabine Meunier, Simon Overduin, Ph. D., le D<sup>r</sup> Antonio Pisani, Robert Raike, Ph. D., Angelika Richter, Ph. D., John Rothwell, Ph. D., le D<sup>r</sup> Vikram Shakottai, Roy Sillitoe, Ph. D., le D<sup>r</sup> Philip Starr et leurs collaborateurs.



Collectivement, ces chercheurs ont réalisé des centaines d'expériences pour explorer les mécanismes qui pourraient être impliqués dans la dystonie :

- ⊙ Ils ont établi un rôle pour des neurones particuliers dans le néostriatum (partie des noyaux gris centraux).
- ⊙ Ils ont cartographié les interactions et les relations entre différents neurotransmetteurs qui influencent le contrôle des mouvements dans la dystonie.
- ⊙ Ils ont identifié de nouveaux circuits et de nouvelles protéines qui sont essentiels au contrôle des mouvements.
- ⊙ Ils ont redéfini le rôle du cervelet en tant que partie majeure des réseaux cérébraux complexes touchés par la dystonie.
- ⊙ Des études approfondies sur des personnes atteintes de dystonie ont révélé des modifications complexes dans la neurophysiologie du cerveau enregistrées pendant le mouvement ou induites par une stimulation cérébrale invasive et non invasive.

Il ressort de ces études une image très complexe de la dystonie en tant que trouble cérébral impliquant des voies cérébrales précises où l'interaction de neurones dédiés entraîne le mouvement dans la dystonie. Ces aberrations des circuits neuronaux sont ancrées dans la machinerie cellulaire et protéique où les neurotransmetteurs dictent les résultats du contrôle des mouvements.



Chaque étude dans ce domaine soulève davantage de questions et l'on s'attend à ce que des analyses de plus haut niveau soient nécessaires pour élaborer un modèle des fonctions cérébrales dans le cas de la dystonie, ce qui constituerait un jalon essentiel dans le domaine.

### Peut-on voir la dystonie en action dans le cerveau?

Les techniques d'imagerie cérébrale ont grandement contribué à notre compréhension des anomalies des réseaux et des circuits qui déterminent les symptômes de la dystonie. Reconnaisant l'importance de visualiser les changements dans le cerveau humain vivant, la DMRF finance la recherche en neuroimagerie depuis 30 ans.

L'imagerie cérébrale de la dystonie reste l'un des domaines de recherche les plus importants et est maintenant utilisée par de nombreux boursiers de la DMRF comme technique d'analyse et de diagnostic. On s'attend à ce que le développement continu des technologies d'imagerie permette une cartographie encore

plus précise des réseaux et circuits de la dystonie pour mieux définir ses mécanismes neuronaux et révéler des biomarqueurs potentiels.

Les travaux novateurs des D<sup>rs</sup> David Eidelberg, Maren Carbon, Anne Blood et d'autres ont permis de réaliser de grandes avancées dans l'identification et la cartographie des modifications fonctionnelles et structurales de la dystonie. L'imagerie a permis de détecter des modifications de la substance blanche et de détecter et de caractériser les modifications de connectivité fonctionnelle. Dans la dystonie DYT1, les porteurs de mutations qui se manifestent ou qui ne se manifestent pas ont montré des modifications distinctes par rapport aux personnes normales. Les travaux récents de la D<sup>re</sup> An Vo ajoutent une autre dimension à ces études : des analyses informatiques complexes fournissent un aperçu sans précédent du fonctionnement interne des cerveaux dystoniques.

## MODÈLES PATHOLOGIQUES

*Les modèles pathologiques reproduisent des aspects précis de la dystonie humaine dans des environnements hautement contrôlés, ce qui donne aux chercheurs des occasions uniques de faire progresser notre compréhension. Les modèles pathologiques sont essentiels au progrès, car ils permettent aux chercheurs de poser des questions et de mener des recherches impossibles à poursuivre chez les humains.*

### Que peuvent nous apprendre les rongeurs, les poissons, les vers et les mouches sur la dystonie?

De nombreuses études sur les maladies s'appuient sur des modèles animaux qui reproduisent les principaux aspects de la maladie. La dystonie étant une maladie neurologique qui se manifeste par un trouble du mouvement très complexe, il a été extrêmement difficile de reproduire chez les animaux des symptômes semblables à ceux des humains. Les découvertes en matière de génétique de la dystonie ont créé de nouvelles opportunités pour développer des modèles animaux porteurs de mutations pathogènes.

- Les D<sup>rs</sup> Yuqing Li, Bill Dauer et Rose Goodchild ont mis au point une série d'animaux transgéniques de la dystonie, certains portant des mutations de gènes humains causant la dystonie DYT1, DYT6 ou DYT11 ou ayant des gènes correspondants supprimés. Dans une série d'articles, les auteurs ont largement caractérisé les souris en termes de leurs anomalies de comportement moteur et cérébrales. Ces modèles animaux ont été partagés avec d'autres et les études qui les utilisent ont donné lieu à de nombreuses publications, approfondissant nos connaissances sur les mécanismes biologiques des dystonies génétiques. Ces animaux sont devenus très précieux pour l'étude des mécanismes neurophysiologiques et cellulaires de la dystonie.
- Les Drs Guy et Kim Caldwell ont utilisé le ver *C. elegans* pour modéliser virtuellement la dystonie dans une boîte de Petri. Leurs études sur la biologie de la torsineA chez les vers ont ouvert de nouvelles possibilités pour une modélisation rapide et pratique de la dystonie. Plus important encore, ils ont pu utiliser les vers pour dépister les facteurs de modification de la torsineA et des médicaments. Cela a mené à la mise au point d'un essai clinique chez les humains pour l'un des médicaments les plus efficaces présents dans le criblage.
- Naoto Ito, Ph. D., travaillait depuis des années avec les mouches des fruits. Comme les mouches n'ont qu'un seul gène lié à la torsineA, il a retiré le gène et a constaté que les insectes commençaient à bouger anormalement. Plus important encore, il y a eu une diminution des

niveaux de dopamine dans le cerveau et une réduction l'activité d'une enzyme clé dans la voie de la dopamine. L'extension de cette observation et une série d'expériences génétiques ont établi que la mouche était un modèle de dystonie valable.

- D'autres ont tenté de développer des modèles de dystonie, principalement basés sur la mutation DYT1, croyant que la gravité de cette forme pourrait aider à voir les symptômes moteurs chez les animaux. La D<sup>re</sup> Kathrin Grundmann a réussi à créer le plus grand modèle de tous, un rat transgénique DYT1, en espérant que la taille de l'animal faciliterait les études neurophysiologiques et anatomiques. Le rat DYT1 est actuellement utilisé dans un certain nombre de recherches, ce qui donne un aperçu unique du contrôle des mouvements dans la dystonie.
- Quelques chercheurs soutenus par la DMRF ont fourni d'autres preuves que les modèles animaux de différents types peuvent être très utiles pour décoder les mystères de la dystonie. Lesilee Rose, Ph. D., a ajouté de nouveaux niveaux de raffinement pour étudier la dystonie et la torsineA chez les vers, et le D<sup>r</sup> Edward Burton a développé un modèle de poisson-zèbre de la dystonie DYT1.

Toutes ces études nécessaires et d'une valeur inestimable placent la dystonie parmi les maladies neurologiques les mieux étudiées, les modèles animaux développés de manière éthique se révélant des outils essentiels pour l'étude des mécanismes de la dystonie et l'essai des médicaments.

### Peut-on étudier la dystonie au moyen des CSPI?

La modélisation des maladies ne se limite pas aux modèles animaux. Les cellules souches pluripotentes induites (CSPI) sont des cellules adultes, fournies par des volontaires consentants, qui ont été génétiquement reprogrammées à l'état de cellules souches embryonnaires et peuvent être transformées en différents types de cellules. L'avènement des CSPI offre des possibilités sans précédent d'analyser les processus cellulaires qui se produisent dans les cellules dérivées des patients et qui peuvent être « converties » en neurones, ce qui est absolument essentiel pour la recherche sur la dystonie. La DMRF a compris très tôt ces possibilités et a financé plusieurs études en ce sens.

Toutes ces études nécessaires et d'une valeur inestimable placent la dystonie parmi les maladies neurologiques les mieux étudiées.



Les D<sup>rs</sup> Nutan Sharma et Cris Bragg ont dérivé un certain nombre de cellules qui pouvaient être transformées en neurones et étudiées avec succès. Il s'agit notamment de cellules obtenues à partir de porteurs de la mutation DYT1 provoquant la dystonie. Ces cellules, qui ont été déposées dans des banques de cellules et sont accessibles à d'autres chercheurs, constituent un outil de grande valeur pour l'étude des voies cellulaires internes ainsi que pour l'essai de nouveaux médicaments potentiels.

De même, Anne Grünewald, Ph. D., a mis au point plusieurs lignées de CSPI pour la dystonie myoclonique. Ces cellules sont actuellement utilisées dans une autre étude, financée par la DMRF et dirigée par Karen Grütz, Ph. D. en collaboration avec une équipe internationale pour comprendre les réseaux de protéiques et génétiques qui stimulent le processus de la maladie.

*Ces études placent la recherche sur la dystonie au premier plan de la biologie cellulaire moderne.*

## GÈNES ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

La biologie moléculaire est l'étude de la vie et de la maladie au niveau moléculaire. L'étude de la dystonie sous cet angle est une plongée profonde dans les rouages internes des cellules, des protéines, de l'ADN et des gènes, ainsi que dans la nature du dysfonctionnement présent dans ces systèmes lorsque la dystonie frappe.

Les décisions visionnaires de la DMRF en matière de financement ont donné des résultats. Ainsi, la découverte du gène DYT1 a marqué le début d'une nouvelle ère dans la recherche sur la dystonie.

### Quelles sont les causes de la dystonie héréditaire?

Les dystonies héréditaires offrent des possibilités uniques de comprendre les aspects fondamentaux de ce trouble et constituent donc un axe de recherche essentiel.

La découverte de chaque gène qui provoque la dystonie offre la possibilité de comprendre le mécanisme de la maladie. Nous pouvons observer les modifications génétiques qui déclenchent le processus de la maladie et avons la possibilité de suivre les processus cellulaires et biologiques sur lesquels ces modifications génétiques ont une incidence. Les chercheurs trouvent des points communs entre les gènes, distillant la complexité de la génétique de la dystonie en voies convergentes.

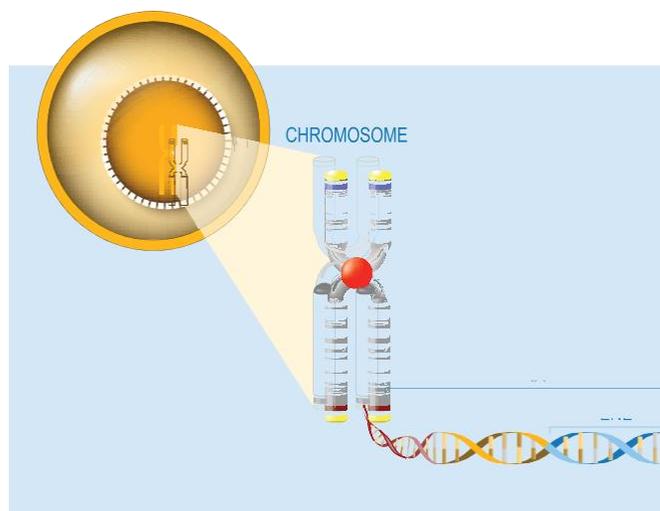
De plus, les gènes responsables de la dystonie ne s'expriment pas chez tous les porteurs. La pénétrance réduite des gènes responsables de la dystonie indique qu'il pourrait y avoir des facteurs de protection qui empêchent l'expression des gènes chez certaines personnes ou des vulnérabilités qui prédisposent à la dystonie chez d'autres.

Les chercheurs financés par la DMRF sont responsables de nombreuses avancées génétiques essentielles :

#### Q DYT1/TOR1A

En 1997, la découverte du gène isolé de la dystonie d'apparition précoce, le gène DYT1, par Laurie Ozelius, Ph. D., Xandra Breakefield, Ph. D., et la D<sup>re</sup> Susan Bressman et leurs collègues a été le fruit de nombreuses années de collaboration entre neurogénéticiens et neurologues cliniciens. Les décisions visionnaires de la DMRF en matière de financement dix ans auparavant

PAGE 12



ont donné des résultats et cette découverte a marqué le début d'une nouvelle ère dans la recherche sur la dystonie.

La dystonie DYT1 est devenue la forme la plus étudiée de dystonie héréditaire. Ses fondements moléculaires ont été progressivement révélés par une longue série d'études en grande partie initiées et financées par la DMRF. Le diagnostic clinique et génétique combiné redéfinit cette maladie et aide à la prise de décision en matière de traitement. La compréhension de la cause génétique précise de la dystonie DYT1 a permis le diagnostic génétique préimplantatoire et la fécondation *in vitro* dans les cas où l'un des futurs parents est porteur de la mutation pathogène, ce qui a mis fin à un héritage douloureux de dystonie dans de multiples familles. Enfin, la découverte du gène DYT1 a inspiré et motivé d'autres neurogénéticiens à identifier les mutations génétiques à l'origine d'autres formes de dystonie héréditaire.

#### Q DYT6/THAP1

Un travail d'équipe sur plusieurs années a fait la lumière sur les causes d'une forme très rare et inhabituelle de dystonie. Des cliniciens et des généticiens dirigés par Laurie Ozelius, Ph. D., et soutenus par la DMRF, ont finalement identifiés le coupable en 2006. Depuis lors, le gène THAP1 est devenu l'objet d'études intenses menées par Laurie Ozelius, Ph. D., la D<sup>re</sup> Susan Bressman, la D<sup>re</sup> Michelle Ehrlich, Tatiana Fuchs, Ph. D., le D<sup>r</sup> William Dauer, le D<sup>r</sup> Pedro Gonzalez-Alegre et d'autres.

DMRF — EXPLIQUER LA COMPLEXITÉ DE LA DYSTONIE



Ces études continuent à nous aider à comprendre cette forme de dystonie sévère, mais apportent également un éclairage sur d'autres dystonies génétiques.

Des mutations du gène THAP1 ont révélé que divers gènes de dystonie perturbent des voies et des fonctions neuronales semblables. Le dysfonctionnement de certaines voies cellulaires induit par la mutation du gène THAP1 dans la dystonie DYT1 peut représenter un point de convergence dans la physiopathologie de plusieurs formes de dystonie héréditaire. Plusieurs subventions et bourses de la DMRF ont permis de telles études et ont aidé les chercheurs à obtenir des subventions importantes des National Institutes of Health (NIH).

#### **Q DYT25/GNAL**

L'une des plus spectaculaires découvertes génétiques a été la découverte d'anomalies du gène DYT25 causant la dystonie. Un groupe de recherche international dirigé encore une fois par Laurie Ozelius, Ph. D. a découvert en 2013 des

mutations pathogènes dans un gène codant pour une protéine GNAL qui, contrairement à la torsineA au moment de sa découverte, était bien connue et largement étudiée.

De plus, la protéine occupe une position stratégique dans la cellule, reliant de nombreuses protéines impliquées dans la signalisation cellulaire. Cela ouvre de nouvelles possibilités, actuellement explorées, pour cibler cette protéine et les protéines voisines avec des agents pharmacologiques.

#### **Q DYT16/PRKRA**

Les travaux de l'un des premiers boursiers de la DMRF, le D<sup>r</sup> Andrew Singleton, ont apporté la preuve que des mutations dans le gène PRKRA, le gène de réponse au stress, provoquent une dystonie-syndrome parkinsonien.

Ce lien entre la réponse au stress cellulaire et la dystonie continue d'intriguer les chercheurs et a attiré dans le domaine des experts renommés concernant le PRKRA comme la D<sup>re</sup> Rekha Patel dont les recherches soutenues

## La compréhension du rôle de la torsineA dans la voie sécrétoire a conduit à des tamis moléculaires qui ont été utilisés pour évaluer les candidats-médicaments.

par la DMRF et les National Institutes of Health (NIH) ont permis d'établir un lien entre le mécanisme de cette forme de dystonie et d'autres formes génétiques dans lesquelles une perturbation de la réponse au stress cellulaire semble être impliquée.

Dans la quête incessante pour comprendre les dystonies héréditaires, de nombreux chercheurs soutenus par la DMRF ont décodé la structure génétique de dystonies extrêmement rares et ont tenté de trouver les mutations génétiques dans les dystonies plus courantes, perçues comme non héréditaires. Dans l'ensemble, ces études en cours montrent des causes multifactorielles des dystonies.

Grâce à l'identification d'un nombre croissant de gènes responsables et de prédisposition, nous commençons à comprendre qu'il existe des mécanismes convergents qui pourraient un jour expliquer pourquoi la dystonie se développe.

La compréhension de ces mécanismes peut éventuellement aider à concevoir des stratégies de traitement efficaces.

### La torsineA – que fait-elle dans la cellule? Comment la mutation responsable de la dystonie affecte-t-elle sa fonction?

La protéine torsineA était identifiée en 1997, après la découverte du gène DYT1, à l'origine de la dystonie de torsion d'apparition précoce, par les chercheurs financés par la DMRF, Laurie Ozelius, Ph. D., Xandra Breakefield, Ph. D. et la D<sup>re</sup> Susan Bressman, et leurs collaborateurs. Cette protéine jusqu'alors inconnue a rapidement été reconnue comme appartenant à la famille des AAA+ ATPase, connues pour jouer de nombreux rôles dans la cellule.

La DMRF a financé plusieurs chercheurs afin d'en savoir plus sur la torsineA à l'état normal et sur le mutant responsable de la dystonie. Cette nouvelle protéine a attiré l'attention de plusieurs grands experts en biochimie et en biologie moléculaire et cellulaire.

Des étapes cruciales ont été franchies grâce aux travaux créatifs de nombreux chercheurs soutenus par la DMRF depuis de nombreuses années, notamment (par ordre alphabétique) : Xandra Breakefield, Ph. D., le D<sup>r</sup> Cris Bagg,

Jeff Brodsky, Ph. D, le D<sup>r</sup> William Dauer, le D<sup>r</sup> Pedro Gonzalez-Alegre, Rose Goodchild, Ph. D., Gregg Gundersen, Ph. D., le D<sup>r</sup> Christoph Kamm, la D<sup>re</sup> Phyllis Hanson, le D<sup>r</sup> John Ladias, le D<sup>r</sup> Brett Luring, Patrick Lusk, Ph. D., Gant Luxton, Ph. D., Flavia Nery, Ph. D., Gordon Rule, Ph. D., Christian Schlieker, Ph. D., Thomas Schwartz, Ph. D., et leurs collaborateurs.

Parmi leurs grandes réalisations, mentionnons les suivantes :

- ⊕ Établir un rôle de la torsineA dans le développement et la formation de l'enveloppe nucléaire.
- ⊕ Découvrir la participation de la torsineA dans la voie sécrétoire et la machinerie de la vésicule synaptique.
- ⊕ Caractériser les effets aberrants de la mutation responsable de la dystonie DYT1 qui comprend des changements morphologiques et fonctionnels.

Un axe de recherche distinct a permis d'identifier un certain nombre de protéines nouvelles et bien connues qui interagissent avec la torsineA :

#### 🔍 LULL1 et LAP1

Des protéines comme les protéines LULL1 et LAP1 sont nécessaires à l'activité enzymatique de la torsineA. Cela était très difficile à démontrer jusqu'à ce que ces protéines soient identifiées comme étant nécessaires à l'activation de la torsineA.

#### 🔍 BiP

Les chercheurs ont découvert qu'une protéine appelée BiP, un chaperon moléculaire qui interagit avec la torsineA dans un mécanisme de transport cellulaire bien défini appelé voie sécrétoire, joue de multiples rôles dans la biogenèse de la torsineA. Il a été démontré que la torsineA elle-même est aussi un chaperon.

La compréhension détaillée du rôle que joue la torsineA dans la voie sécrétoire a conduit à la conception de tamis moléculaires qui ont été utilisés pour évaluer les candidats-médicaments.

Une série d'études sur des modèles animaux et cellulaires a révélé qu'une perte de fonction de la torsineA, causée par une mutation pathogène, entraîne des formations anormales dans les cellules du cerveau et peut provoquer la mort neuronale. Ces effets se produisent uniquement pendant la période de développement des symptômes

soulignant les aspects liés au développement de la dystonie DYT1, en vertu desquels l'apparition des symptômes survient presque toujours au milieu de l'enfance.

Plus récemment, les chercheurs ont découvert un rôle inattendu de la torsineA en tant que régulateur du métabolisme des lipides. Cette découverte pourrait avoir une incidence sur les stratégies de traitement possibles de la dystonie DYT1.

L'une des réalisations les plus importantes à ce jour a été l'obtention d'une structure protéique à haute résolution de la torsineA par le Thomas Schwartz, Ph. D., et ses collaborateurs. Après de nombreuses années d'efforts, ce succès permet de mieux comprendre l'état fonctionnel de la torsineA et son architecture de haut niveau.

De plus en plus d'études indiquent que différentes dystonies empruntent des voies cellulaires précises communes.

La résolution de la structure tridimensionnelle ouvre la porte à nombreuses possibilités pour la recherche fondamentale sur la torsineA et pour la conception rationnelle de médicaments pour faire entrer les molécules médicamenteuses directement dans la protéine torsineA.

Plusieurs de ces études ont été pu être réalisées grâce à un programme lancé par DMRF avec une société de biotechnologie, décrit dans la section sur les tests et le criblage des médicaments ci-après.

### Les gènes de la dystonie n'agissent pas seuls — faut-il cibler les voies cellulaires défaillantes?

En raison de la multiplicité des formes cliniques de dystonie combinée à un nombre toujours croissant de gènes responsables de la dystonie, il devient ardu pour les chercheurs de proposer des théories unifiées du mécanisme de la dystonie. En effet, un groupe aussi hétérogène de troubles peut-il partager un seul mécanisme commun?

Cependant, des années de recherche inspirées par les découvertes génétiques ont commencé à donner des résultats. De plus en plus d'études indiquent que différentes dystonies empruntent des voies cellulaires très précises communes. Un concept autrefois considéré comme farfelu devient une réalité étonnante.

Là encore, la DMRF a apporté un soutien à long terme à de telles études, initialement risquées. Le D<sup>r</sup> Antonio Pisani a abordé le problème en utilisant la neurophysiologie et en découvrant que différentes formes de dystonie génétique présentent la même anomalie neurale qui implique une interaction complexe entre les récepteurs « classiques » participant à la communication interneuronale. Ses études ont établi la norme d'excellence pour évaluer la pathologie de la dystonie au niveau des neurones et du cerveau.

Les D<sup>rs</sup> Nicole Calakos, Pedro Gonzalez-Alegre, Cris Bragg, et Mark LeDoux ont, de façon indépendante, contribué à élaborer la thèse selon laquelle la dystonie pouvait être une maladie du réseau moléculaire/cellulaire, dans laquelle des modifications au niveau neuronal ont une incidence sur différentes structures du cerveau qui contrôlent le mouvement. La DMRF continue à soutenir ces chercheurs qui ont reçu des subventions importantes des National Institutes of Health (NIH) et du Département de la défense (DOD).

Ces études ont tiré avantage d'un projet contractuel mené par la DMRF dans lequel une société de biotechnologie, BioFocus, a passé au crible sa bibliothèque exclusive d'ARN inhibiteurs brevetés dans un modèle cellulaire basé sur les recherches de Xandra Breakefield, Ph. D. Dans ces cellules, la torsineA a été génétiquement retirée et près de 5 000 gènes ont été testés pour la restauration de la fonction de la torsineA. Ces gènes sélectionnés et les protéines qu'ils codent indiquaient les voies touchées par la dystonie DYT1 et qui pourraient être utilisées comme cibles thérapeutiques potentielles.

En fin de compte, 355 gènes/protéines cibles uniques ont été identifiés, beaucoup d'entre eux indiquant des voies identifiées plus tard par les chercheurs avec lesquels les résultats ont été partagés. Ces informations ont été partagées avec divers chercheurs pour les aider à sélectionner ou à identifier de nouvelles protéines, de nouveaux gènes ou de nouvelles voies moléculaires qui sont d'une importance capitale pour la dystonie DYT1. Plus directement, ces résultats, qui seront bientôt publiés par le D<sup>r</sup> Cris Bragg et ses collaborateurs ont permis d'identifier une nouvelle voie impliquée dans la dystonie DYT1.

## DÉCOUVERTE DE MÉDICAMENTS

*Comme la collectivité des personnes atteintes de dystonie ne peut pas nécessairement attendre que les entreprises pharmaceutiques et biotechnologiques investissent d'elles-mêmes dans la dystonie, les travaux liés à la découverte et au développement de médicaments sont une partie importante de la stratégie scientifique de la DMRF. Ces travaux sont réalisés en parallèle avec les efforts permanents de la DMRF visant à attirer et à intéresser des partenaires de l'industrie.*

### Quels médicaments et composés devrions-nous tester?

Avant de tester un candidat-médicament chez les humains, les chercheurs doivent effectuer des centaines d'expériences pour s'assurer que le médicament n'est pas toxique, qu'il cible la bonne protéine ou le bon gène, qu'il peut être facilement testé dans une boîte de Petri ou sur des animaux, et qu'il présente des signes d'efficacité chez les modèles animaux.

Ces études sont souvent le résultat de nombreuses années de recherches méticuleuses et sont parfois motivées par une opportunité fortuite. Il est évident qu'elles sont risquées. Beaucoup, sinon la plupart ne tiennent pas leurs promesses.

La DMRF est fière d'être une pionnière et un précurseur dans la recherche sur la dystonie et une organisation ayant pour mission de fournir de nouveaux et de meilleurs traitements pour les personnes atteintes de dystonie. Il n'est pas surprenant que la DMRF finance depuis des années la recherche sur les essais de médicaments. Une partie de cette recherche a porté sur le développement de nouvelles méthodes de criblage des médicaments.

- ④ Les D<sup>rs</sup> Guy et Kim Caldwell ont utilisé leur modèle de ver *C. elegans* pour cribler une série de médicaments déjà approuvés par la Food and Drug Administration (FDA). Les quelques choix retenus ont ensuite été modifiés et font l'objet d'un nouveau criblage. Étonnamment, l'ampicilline, un antibiotique bien connu, s'est révélée prometteuse. Un essai clinique de l'ampicilline pour le traitement des symptômes moteurs de la dystonie DYT1 est toujours en cours.
- ④ Le D<sup>r</sup> Cris Bragg et ses collaborateurs ont mis au point une série de cribles moléculaires pour la dystonie DYT1 basée sur le mouvement de la torsineA dans la cellule. Le groupe a synthétisé un grand nombre de composés chimiques qui pourraient potentiellement corriger les déficits liés aux mutations de la torsineA.
- ④ Zixiu Xiang, Ph. D., et Jeffrey Conn, Ph. D., ont testé et étudié leurs propres composés anticholinergiques. Ces études ont conduit à

la mise au point de candidats-médicaments qui sont en voie de développement avec le soutien des National Institutes of Health (NIH) et du Département de la défense (DoD), où la dystonie est l'une des maladies ciblées dans le cadre du programme de recherche médicale dirigé par le Congrès et évalué par les pairs.



- ④ Le Dr Pedro Gonzalez-Alegre et Yuqing Li, Ph. D, ont, chacun de leur côté, cherché des moyens de « faire taire » la mutation DYT1 en utilisant des molécules d'ARN. Ces molécules se sont révélées très prometteuses en culture cellulaire, mais semblaient toxiques pour les animaux. Malgré ces revers, une société pharmaceutique a manifesté son intérêt pour le développement potentiel de médicaments similaires.
- ④ Une autre société, AstraZeneca, a offert un médicament en développement à tester avec des modèles de dystonie. La DMRF a soutenu les Drs Antonio Pisani et David Standaert pour ce faire. Le médicament, un agent récepteur nicotinique, n'a pas donné de résultats positifs. Cependant, son action indique que ce type de médicament a un potentiel dans le traitement de la dystonie.



## ESSAIS CLINIQUES

*La DMRF a beaucoup investi dans les préparatifs pour commencer rapidement les essais cliniques lorsqu'un nouveau traitement de la dystonie doit être testé. La création de cette infrastructure pour soutenir les essais cliniques est aussi essentielle aux progrès de la recherche sur la dystonie que la découverte de nouveaux traitements à tester.*



### Les essais cliniques – qui en a besoin?

Une meilleure compréhension de la dystonie conduit inévitablement à la conception de nouveaux traitements. Des agents pharmacologiques, des dispositifs médicaux et d'autres approches thérapeutiques doivent être testés chez les humains. Les études cliniques sur des personnes atteintes de dystonie et les essais cliniques réguliers fournissent les réponses ultimes sur la sécurité et l'efficacité des traitements. Il n'y a pas de médecine fondée sur des données probantes sans essais cliniques correctement menés.

La DMRF travaille avec la Dystonia Coalition, le Dystonia Study Group, les National Institutes of Health (NIH), des cliniciens universitaires et des statisticiens ainsi qu'avec des sociétés pharmaceutiques à la préparation des essais cliniques pour la dystonie. Cela a donné lieu à une publication conjointe en 2013 intitulée « Designing Clinical Trials for Dystonia » [conception d'essais cliniques pour la dystonie].

**Il n'y a pas de médecine fondée sur des données probantes sans essais cliniques correctement menés.**

En outre, la DMRF avait déjà parrainé plusieurs essais cliniques dans le passé, menés notamment par les D<sup>rs</sup> Susan Fox (dronabinol) et Steven Frucht (immobilisation des membres). Bien que ces études pionnières n'aient pas mené à la mise au point commerciale de médicaments ou de traitements, elles ont suscité un intérêt considérable de la part des sociétés pharmaceutiques et des fabricants d'appareils et ont ouvert la voie à des études de plus grande envergure que nous espérons mener à l'avenir. La DMRF continue de collaborer avec des groupes de patients pour la préparation d'essais cliniques, par exemple par le biais du Global Dystonia Registry.

*La recherche ciblée sur des formes précises de dystonie à la fois accélère les découvertes pertinentes pour les personnes touchées et aide à clarifier des questions ou des concepts sur la dystonie de manière plus générale.*

### Que savons-nous sur la dystonie myoclonique?

Dans le cadre d'un programme de recherche distinct, soutenu par la Brown Family Foundation, la DMRF a soutenu des projets visant à étudier cette forme très rare de dystonie aux caractéristiques myocloniques inhabituelles. En raison de sa rareté, la recherche sur la dystonie myoclonique (DM) est principalement limitée à quelques centres neurologiques en Europe et en Amérique du Nord. Une série d'ateliers qui lui était consacrée a dicté l'agenda de ce programme.

Parmi les réalisations, mentionnons les suivantes :

- Un important effort de la D<sup>re</sup> Kathryn Peall, aidée par des chercheurs en DM du monde entier, est en train d'établir le tout premier registre des personnes atteintes de DM. Ce registre sera relié à un biorépertoire mis en place par le D<sup>r</sup> Mark LeDoux. La collecte systématique d'informations cliniques et d'échantillons d'ADN, de cellules et de tissus provenant des patients facilitera des études plus systématiques sur la DM.
- Grâce à des subventions et à de contrats, le programme a soutenu plusieurs thèmes de recherche. La D<sup>re</sup> Christine Klein, Anne Grünwald, Ph. D., et Karen Grütz, Ph. D., ont développé et étudient actuellement des cellules souches pluripotentes induites provenant d'échantillons biologiques de personnes atteintes de DM (fibroblastes). Ces cellules constituent un modèle unique de DM où les effets génétiques et cellulaires des mutations des gènes responsables de la DM peuvent être étudiés.
- Les D<sup>res</sup> Kathryn Peall et Marina de Koning-Tijssen attaquent la difficile question des symptômes psychiatriques liés la DM. Il s'agit d'études pionnières dans ce domaine qui mettent en évidence les comorbidités psychiatriques inhérentes aux personnes atteintes de DM et leur incidence sur la qualité de vie.
- Les Drs Yulia Worbe, Emmanuel Roze et Marie Vidailhet poursuivent une ligne de recherche innovante utilisant les avancées méthodologiques de l'imagerie dynamique des activités cérébrales pendant l'exécution d'une tâche ou l'anticipation d'un mouvement.

- La D<sup>re</sup> Marie Vidailhet, chercheuse de premier plan dans le domaine de la stimulation cérébrale profonde (SCP), étudie les effets et les déterminants de la SCP sur la DM dans le but d'optimiser et d'harmoniser les protocoles de SCP pour que les personnes atteintes de DM puissent en tirer avantage dans les différents centres dans le monde.

La vision de la Brown Family Foundation pour ce programme et les efforts de la DMRF pour le mettre en œuvre dans la pratique de la recherche ne peuvent être sous-estimés pour une maladie rare orpheline et négligée comme la DM.

### Que savons-nous sur la dystonie des musiciens?

La dystonie du musicien est une autre forme de dystonie assez particulière qui touche les musiciens expérimentés. Elle est à la fois énigmatique dans ses causes et personnellement dévastatrice pour les musiciens professionnels. La dystonie du musicien fournit un modèle frappant pour les symptômes de dystonie liés à spécificité de la tâche. Ce phénomène est aussi souvent observé chez les non-musiciens et il n'est pas entièrement compris.

La DMRF a soutenu avec passion la recherche dans ce domaine. L'un des plus grands mystères est sa constitution génétique. Aucun gène causal n'a été découvert jusqu'à présent, mais une prédisposition génétique est fortement suspectée. Le D<sup>r</sup> Eckart Altenmüller et ses collaborateurs ont découvert qu'il existe quelques gènes qui pourraient exactement faire cela : prédisposer les musiciens qui s'exercent trop à la dystonie.

Dans le cadre d'études en cours, d'autres tentent de découvrir les anomalies cérébrales des musiciens et les moyens de les corriger. Le D<sup>r</sup> Robert Chen utilise son expertise pour moduler les connexions cérébrales dans le cervelet des musiciens. La D<sup>re</sup> Christine Kim adopte une approche plus directe et étudie les mouvements des mains à l'aide d'une instrumentation unique qui mesure les forces des mains chez les joueurs d'instruments à cordes. L'espoir est d'utiliser ces connaissances pour concevoir des stratégies de réadaptation et de prévention pour les musiciens.





### Et maintenant?

Les chercheurs soutenus par la DMRF continuent d'être aux prises avec les défis de l'étude de la dystonie pour la traduire en solutions innovantes et faire des découvertes ambitieuses. Nous ne nous contentons pas d'amasser de nouveaux résultats, mais nous comparons ces découvertes et observations et faisons des liens pour comprendre plus à fond la dystonie comme trouble complexe des réseaux cérébraux.

Des recherches sont en cours avec les objectifs suivants :

- Comprendre le rôle des voies cellulaires et moléculaires communes de la dystonie pour préciser le fondement biologique de la dystonie et concevoir de nouvelles thérapies présentant le plus grand potentiel pour plusieurs formes de dystonie.
- Continuer à préciser les voies et réseaux cérébraux associés à la dystonie afin de mettre au point de nouvelles stratégies et cibles de traitement.

- Préciser davantage la fonction et le rôle de la torsineA et les stratégies de ciblage de la protéine pour une intervention thérapeutique.
- Identifier les biomarqueurs de la dystonie dans le cerveau.
- Mettre au point des traitements novateurs allant des thérapies par vibration aux thérapies de réadaptation, en passant par la neuromodulation guidée par un appareil.
- Mieux connaître le mécanisme de la stimulation cérébrale profonde.
- Collaborer dans le cadre de partenariats et de projets multidisciplinaires.

À mesure que les résultats de ces recherches seront publiés dans les revues médicales, le domaine de la dystonie continuera à acquérir une meilleure compréhension de ce trouble et à préciser la meilleure façon de soigner les personnes touchées. La DMRF continuera de soutenir et de stimuler la recherche sur la dystonie et de s'associer à des chercheurs du monde entier au nom des personnes atteintes de toutes les formes de dystonie et de leur famille.

## Faits saillants de la recherche au Canada

Pour un regard en profondeur de la recherche sur la dystonie au Canada, veuillez consulter le site

[www.dystoniacanada.org/fr/Recherche-dystonie-Canada](http://www.dystoniacanada.org/fr/Recherche-dystonie-Canada)



*serving all dystonia-affected persons  
d'asservant toutes personnes atteintes de dystonie*

209 — 550 St. Clair Ave West  
Toronto (Ontario) M6C 1A5

TÉLÉPHONE 416.488.6974 / 800.361.8061

SITE WEB [www.dystoniacanada.org](http://www.dystoniacanada.org)

COURRIEL [info@dystoniacanada.org](mailto:info@dystoniacanada.org)



Réimprimé avec autorisation.

La FRMD Canada tient à remercier la DMRF de lui avoir permis de republier ce rapport.