Actualités à propos de la recherche sur la maladie de Huntington. Expliqué simplement. Écrit par des scientifiques. Pour la communauté mondiale HD.

2015 - Conférence thérapeutique sur la maladie de Huntington : 2ème jour

Compte-rendu du 2ème jour de la conférence thérapeutique annuelle sur la MH à Palm Springs

Par Dr Jeff Carroll le 10 mars 2015

Edité par Dr Ed Wild; Traduit par Michelle Delabye & Dominique Czaplinski

Initialement publié le 26 février 2015

Notre second compte-rendu de la Conférence thérapeutique annuelle sur la maladie de Huntington

Mercredi : médicaments réduisant l'expression de la huntingtine

09:03 - Cette séance de la matinée a principalement porté sur ce que de nombreux scientifiques considèrent être l'approche la plus prometteuse en tant que thérapie MH, "le silençage de la huntingtine" ou réduction de l'expression de la huntingtine.

09:06 - L'idée est de diminuer la création de la protéine huntingtine mutante dans les cellules en utilisant diverses techniques.

09:06 - En savoir plus sur ce sujet : http://en.hdbuzz.net/topic/29

Il s'agit d'une salle pleine de scientifiques qui tentent de comprendre comment développer

des traitements pour la maladie de Huntington.

09:07 - Fondamentalement, chaque patient MH a le gène MH mutant. Ce gène est copié par la cellule dans une molécule ARN messager, une copie de travail du gène.

09:08 - Les molécules ARN sont utilisées par les cellules comme modèle pour créer des protéines ; ainsi : gène MH muté -> ARN messager MH muté -> protéine MH mutée.

09:09 - En théorie, nous pourrions interférer avec cette chaîne à un point quelconque et obtenir le même effet – la diminution des taux de protéine MH mutante.

09:11 - George McAllister, de BioFocus, mène un projet ayant pour objectif de rechercher des substances chimiques qui diminuent les taux de protéine huntingtine mutante.

09:12 - Sa compagnie crible un nombre énorme de substances chimiques ; les applique aux cellules et regarde si elles diminuent les taux de la huntingtine mutante.

09:15 - De nouvelles technologies développées au cours des dernières années permettent à BioFocus d'utiliser des cellules humaines réelles et d'évaluer d'infinitésimaux taux de la huntintine mutante.

09:32 - BioFocus crible des milliers de molécules, recherchant celle qui diminue les taux de la protéine huntingtine mutante sans rendre les cellules malades.

09:35 - Il s'agit d'une approche intéressante, ils recherchent des substances chimiques réduisant la huntingtine mutante sans forcément savoir comment elles fonctionnent.

09:41 - Il s'agit d'un excellent moyen de rechercher des médicaments agissant selon une manière que vous ne pourriez pas prévoir, ce qui est un bon moyen d'apprendre de nouvelles approches.

09:46 - Dean Stamos, de Vertex Pharmaceuticals, a présenté lors de la conférence les efforts de sa compagnie pour mettre au point des médicaments réduisant l'expression de la huntingtine.

09:47 - La compagnie Vertex a découvert des substances chimiques qui bloquent l'activité d'une protéine appelée "Hsp90", ayant pour résultat de diminuer les taux de la huntingtine mutante.

09:50 - Ces substances chimiques se sont avérées ne pas être de bons médicaments mais elles pourraient nous permettre d'en apprendre davantage sur la façon dont les cellules se débarrassent de protéines difficiles, telles la huntingtine mutante.

09:55 - Les cellules ont des moyens très sophistiqués de traiter avec des protéines, telles que la huntingtine mutante qui ne se replie pas correctement.

09:57 - Un certain nombre de petits mécanismes, appelés "protéines de choc thermique", aident les cellules à conserver leurs protéines repliées dans la forme correcte, même après un stress.

10:00 - Hsp90 est la "protéine de choc thermique 90". La compagnie Vertex a développé des molécules spécifiques pour la bloquer, conduisant à long terme à la réduction de la huntingtine mutante.

10:01 - Pour des raisons qui n'ont pas été spécifiées, la compagnie Vertex a le sentiment que ces médicaments ne conviendraient pas pour une utilisation à long terme.

10:06 - Lisa Stanek, Genzyme, recourt à des primates pour développer des techniques pour le silençage de la huntingtine mutante en utilisant l'administration virale d'une chose appelée siRNA.

10:09 - Les siRNA sont des "petits ARN interférents", de petites pièces de l'ARN (un cousin de l'ADN) aimant se jumeler avec des molécules ARN spécifiques dans la cellule.

10:10 - Une fois dans la cellule, les molécules siRNA trouvent et détruisent les molécules ARN messager huntingtin, diminuant à son tour les taux de protéine huntingtine.

10:12 - Les chercheurs utilisent de petits virus inoffensifs, appelés “virus adéno-associé”, qui sont bien pour amener des siRNA dans les cellules du cerveau.

10:17 - Stanek a rappelé à l’auditoire que le traitement des cerveaux de souris est assez facile, mais les cerveaux humains sont plus de 1 000 fois volumineux.

10:18 - Pour étudier cette approche, nous avons besoin de travailler avec des animaux ayant des cerveaux plus volumineux. L’équipe de Staneck a travaillé sur des primates afin de voir comment ces virus agissaient.

10:21 - Genzyme mène une étude attentive portant sur l’innocuité de leurs virus chez les singes – s’il existe des problèmes, nous voudrions les résoudre maintenant.

10:26 - L’essai portant sur l’injection des virus, que Genzyme souhaite utiliser pour des essais humains, offre vraiment une impressionnante propagation du virus dans le cerveau !

10:29 - C’est très intéressant ; dans le passé, l’un des obstacles pour cette approche était la propagation relativement limitée du virus injecté dans le cerveau.

10:31 - Une observation attentive des singes ayant reçu des injections ne révèle aucun problème de santé un mois après avoir reçu des injections du virus test dans le cerveau.

11:06 - Geoff Nichol de Sangamo Biosciences a, ensuite, présenté une mise à jour des médicaments à “doigts de zinc” aux fins de réduire la production de la protéine huntingtine mutante.

11:07 - En savoir plus sur les médicaments à doigts de zinc : http://en.hdbuzz.net/103

11:10 - Les médicaments à doigts de zinc visent à désactiver la production de la protéine mutante à sa source. Ils se fixent à l'ADN du gène à l'intérieur des cellules.

11:10 - Après la fixation, le gène de la protéine mutante est désactivé.

11:11 - Qui plus est, les médicaments doigts de zinc peuvent désactiver la copie mutante du gène, tout en laissant uniquement la copie saine.

11:12 - Laisser uniquement le gène huntingtin sain est très attrayant car le désactiver pourrait provoquer des effets secondaires indésirables – mais nous ne savons pas.

11:16 - La compagnie Sangamo s'est associée avec Shire Pharmaceuticals pour développer leurs médicaments à doigts de zinc.

> « Ce premier essai aura pour objectif d'établir que l'administration de Htt-Rx dans le cerveau et la moelle épinière humains est sans danger. »

11:16 -Ce médicament est injecté par un virus inoffensif dans le cerveau comme "une recette".

11:17 -Le virus s'installe dans les cellules du cerveau et les cellules elles-mêmes deviennent une usine pour la production de médicaments à doigts de zinc.

11:18 - Cela signifie qu'en théorie, du moins, ces médicaments pourraient être injectés en une seule fois pour empêcher ou ralentir la maladie de Huntington.

11:18 - Le revers de ceci est que s'il existe des effets indésirables, ceux-ci seraient également durables – il est donc important de tester méticuleusement ces médicaments.

11:19 - Jusqu'à présent, les médicaments à doigts de zinc ont été testés sur plusieurs modèles murins différents et apparaissent sans danger et efficaces.

11:19 - Comprendre comment administrer en toute sécurité les médicaments dans le cerveau est le prochain grand défi des compagnies Sangamo et Shire.

11:21 - Un essai clinique portant sur les médicaments à doigts de zinc est actuellement aux premières étapes de planification, probablement concernant des patients au premier stade des symptômes.

11:41 - Frank Bennett, de Isis Pharmaceuticals, a présenté les efforts des compagnies pharmaceutiques concernant des médicaments appelés “oligonucléotides antisens”.

11:43 - Ces molécules “ASO” sont un autre moyen de détruire des molécules ARN spécifiques, utiles pour réduire les taux de la protéine dont nous voulons nous débarrasser.

11:44 - La compagnie Isis s'est employée à développer des molécules ASO qui détruisent l'ARN huntingtin et en conséquence, réduisent les taux de la protéine huntingtine.

11:47 - Elle a prouvé, lors d'un grand nombre d'études sur des animaux, qu'en utilisant des ASOs, la réduction de la huntingtine dans le cerveau des souris améliore les symptômes liés à la maladie de Huntington.

11:48 - Elle a de l’expérience concernant ces types de molécules – ils ont traité plus de 6 000 patients humains lors de 100 essais cliniques concernant d'autres maladies.

11:49 - Comme beaucoup d'autres médicaments évoqués au cours de la conférence, les ASOs ne peuvent pas pénétrer dans le cerveau via le sang, ils doivent donc être injectés dans le cerveau d’une manière ou d’une autre.

11:51 - Pour pénétrer dans le cerveau, des injections peuvent être faites à la base de la colonne vertébrale dans le liquide céphalo-rachidien, lequel amène les médicaments au cerveau.

11:51 - Cette approche a été utilisée lors de plusieurs études humaines menées par la compagnie Isis s'agissant d'autres maladies et jusqu'à présent, elle semble être sans danger et efficace.

11:52 - Chez des souris traitées avec des ASOs ciblant la huntingtine, l'effet du médicament a duré plusieurs mois sans avoir eu besoin de le doser à nouveau.

11:56 - Comme d'autres compagnies présentes à la conférence, la compagnie Isis a déjà mené des études détaillées d'innocuité chez des primates.

12:02 - Elle a réalisé un contrôle supplémentaire en procédant à une administration dans la moelle de porcs, lesquels ont apparemment d'assez longues moelles épinières.

12:05 - Les ASOs agiront-ils chez les individus ? La compagnie Isis a un programme concernant l'atrophie musculaire spinale pour laquelle le médicament est administré d'une manière similaire.

12:07 - Chez des patients atteints de l'atrophie musculaire spinale, l'examen du cerveau et du tissu de la moelle épinière montrent que les ASOs pénétrent efficacement dans le cerveau après avoir été délivrés via le liquide céphalo-rachidien.

12:09 - Bien que le nombre de patients soit faible, des enfants atteints de l'atrophie musculaire spinale traités avec des médicaments de la compagnie Isis semblent présenter une amélioration de la maladie.

12:11 - La compagnie Isis lance une étude sur des patients MH, débutant dans le courant du premier semestre 2015 ! Le médicament s'appelle ‘HTT-Rx’ et l'étude est axée sur l'innocuité.

12:13 - Ce premier essai aura pour objectif d'établir que HTT-Rx, administré dans le cerveau humain et la moelle épinière, est sans danger.

12:15 - Quelle matinée ! Toutes ces approches de silençage ressemblent à des approches très intéressantes pour le traitement de la MH, et la technologie a vraiment réalisé des progrès !

12:22 - Doug Macdonald, CHDI, mène les efforts de la fondation à la recherche de “biomarqueurs” pour des études de silençage de la huntingtine. Qu’est-ce qu’un biomarqueur ?

12:23 - Si nous réduisons au silence la protéine huntingtine dans le cerveau, comment saurions-nous si des médicaments agissent ? Nous ne pourrions pas le vérifier en prélevant directement des échantillons dans le cerveau.

12:24 - Ainsi, Doug Macdonald dirige les efforts à la recherche d’autres moyens aux fins de vérifier l’effet des médicaments de silençage dans les cerveaux humains.

12:25 - Un des moyens est de mesurer les taux de la protéine huntingtine dans les fluides que nous pouvons obtenir, tels le liquide céphalo-rachidien. L'échantillonnage est assez facile.

12:27 - En utilisant des rats, la fondation CHDI et la compagnie Isis vérifient si les taux de la protéine huntingtine dans le liquide céphalo-rachidien changent après l’administration de médicaments de silençage.

12:30 - Des données très récentes suggèrent qu’il est possible que les taux de protéine huntingtine dans le liquide céphalo-rachidien peuvent refléter les niveaux de celle-ci dans le cerveau.

Dr Wild et Dr Carroll ont reçu le soutien de l’organisateur de la conférence CHDI Fondation pour leurs recherches. *Pour plus d'informations sur notre politique d'information voir notre FAQ ...*

Glossaire

Liquide céphalo-rachidien Un liquide clair produit par le cerveau, entourant et soutenant le cerveau et la moelle épinière.

Protéine huntingtine La protéine produite par le gène MH.

thérapeutique traitements

ASOs Un type de traitement d'inactivation d'un gène dans lequel des molécules d'ADN, spécialement conçues, sont utilisées pour réduire au silence un gène.

ARN Chimique proche de l'ADN, il est le support/message intermédiaire des gènes que les cellules utilisent pour fabriquer les protéines.

Htt Une abbréviation pour le gène qui cause la maladie de Huntington. Le même gène est également appelé HD et IT-15

© HDBuzz 2011-2015. Le contenu de HDBuzz est libre d´être partagé, sous la licence Creative Commons Attribution-ShareAlike 3.0 Unported License.
HDBuzz n'est pas une source de conseils médicaux. Pour plus d'informations, visitez le site web site_address hdbuzz.net
Cré le 4 octobre 2015 — Téléchargé à partir de http://fr.hdbuzz.net/190