L'inactivation de gène ciblé fait un pas en avant

Ciblage du gène muté de la maladie de Huntington pour l'inactiver, tout en laissant intact le gène sain

Par Dr Michael Orth | 25 octobre 2011 | Edité par Professor Ed Wild | Traduit par Yah-Se Abada | Initialement publié le 7 octobre 2011

La plupart des chercheurs de la maladie de Huntington s'accordent à dire que inactiver le gène huntingtine est l'un des traitements les plus prometteurs dans le pipeline. Mais nous ne savons pas si l'inactivation du gène est sûr. Maintenant, une équipe Canadienne a montré que l'inactivation génique “allèle spécifique” - ciblant juste la copie mutée du gène, et laissant la copie saine active - fonctionne et est sans danger dans une souris HD.

Inactivation génique, récapitulons

Ce qui cause la maladie de Huntington (HD) est clair: “une faute d'orthographe” dans le gène qui révèle aux cellules comment faire une protéine appelée huntingtine. Le gène mutant lui-même ne cause aucun dommage: c'est la protéine construite à partir des instructions du gène qui cause des problèmes.

L'inactivation génique est une approche prometteuse pour prévenir et traiter la HD. Chaque étape le long de la voie menant aux patients humains doit être soigneusement vérifiée et testée.

Si l'on pouvait dire aux cellules de ne pas produire la protéine nuisible, en théorie, les dégâts qu'elle inflige pourrait être évités. C'est l'idée derrière les thérapies d'**inactivation géniques** (ou répression génique,ndt) aussi connues comme **inactivation de la huntingtine**.

Quand une cellule utilise un gène pour produire une protéine, la première étape est de faire 'fonctionner' les copies du gène. Elles sont fabriquées en un dérivé chimique de l'ADN- appelé "ARN messager" ou ARNm. Ce messager ARNm est la cible de traitements à base d'inactivation génique.

Les scientifiques peuvent faire des molécules d'ADN, d'ARN et de produits chimiques similaires, qui sont précisément conçus pour se lier au message ARNm huntingtine. Lorsque cela arrive, les cellules cessent de lire le message et la production de protéines s'arrête. En fait, les cellules suppriment le messager. Effectivement, cela a pour but de désactiver le gène huntingtine, arrêtant la production de la protéine nuisible.

Lorsque la molécule du médicament est constitué d'ADN, on l'appelle l'**oligonucléotide anti-sens**, ou **ASO**.

Vous pouvez lire plus d'informations sur l'inactivation génique sur HDBuzz.net, dans notre article "Amorce d'inactivation génique".

Inactivation d'allèle-spécifique

Les thérapies d'inactivation génique semblent être très intéressante en HD. Alors pourquoi ne pas les tester chez des patients tout de suite? Un problème est que nous ne savons pas si il est prudent d'inactiver le gène huntingtine.

Chaque cellule possède deux copies de chaque gène - hérité de chaque parent. Une seule copie d'un gène est appelé un **allèle**. Dans le cas du gène de la maladie de Huntington, presque tous ceux qui ont la maladie, ou qui vont la développer, ont un allèle normal - appelé **"l'allèle de type sauvage"** - et un allèle muté. Un allèle muté est suffisant pour causer tous les problèmes de la HD.

Nous ne comprenons pas pleinement ce que la protéine huntingtine fait, mais elle semble bien être essentielle dans différents aspects du fonctionnement normale de la cellule. Désactiver entièrement les deux allèles du gène de la huntingtine pourrait être dangereux - et pourrait causer plus de tort que de bien.

Ainsi, une option envisagée pour l'inactivation génique dans HD est de cibler sélectivement l'allèle muté, sans toucher à l'allèle de type sauvage.

Le travail du groupe du Prof Michael Hayden à Vancouver, au Canada, a examiné comment cela pourrait être fait. Le travail a été récemment publié dans la revue 'Molecular Therapy'. Pour cibler l'allèle muté, le Dr Jeff Carroll et le Dr Simon Warby du laboratoire de Hayden ont cherché les parties de l'allèle muté qui étaient différentes de l'allèle de type sauvage.

> **«Le taux de protéine mutée a chuté de 80%, tandis que la protéine de type sauvage a baissé de seulement 3% »**

(Le nom Jeff Carroll semble si familier - oui, c'est le co-fondateur de HDBuzz. Il n'a pas exprimé son opinion dans cet article HDBuzz.)

Cibler l'allèle muté avec les SNPs

L'équipe de Hayden a fait usage de différents modèles d'orthographe différents d'une seule lettre dans les allèles huntingtine mutés et sauvages. Ces modèles de lettre différents sont appelés “ polymorphismes du nucléotide simple ” ou SNPs - prononcé “cisailles” (snips, en anglais- ndt).

Nous avons chacun des milliers de SNPs qui font que nos gènes diffèrent les uns des autres. La plupart des SNPs sont “inactifs” - ils ne font aucune différence dans le fonctionnement de nos gènes.

Les chercheurs ont eu un coup de chance. Il s'est avéré être assez facile de distinguer entre les allèles huntingtine mutés et ceux de type sauvage en utilisant les SNP. Ils ont trouvé fréquemment 50 SNPs qui sont plus dans l'allèle mutant que le type sauvage.

Ensuite, ils ont fait des médicaments ASO qui ciblerait les SNPs qu'ils avaient trouvé. En utilisant des cellules de la peau cultivées en laboratoire, ils ont évalué la façon dont ils reconnaissent leurs objectifs et comment ils suppriment le messager huntingtine muté, tout en préservant le messager de l'allèle de type sauvage. Plus de la moitié des candidats ASOs ont à ce stade échoué .

La question suivante a été de savoir le nombre de chaque cible SNP portés par les patients HD. C'est vraiment important, parce que si un SNP est rare, peu de patients bénéficieront d'un traitement ASO qui la cible.

En posant cette question, l'équipe de Hayden a réduit la recherche à quatreASOs.

Test des ASOs dans les neurones

L'étape suivante a consisté à évaluer dans quelle mesure ces quatreASOs pourraient réduire la production de la huntingtine mutante dans les neurones.

Ils ont utilisé des neurones de souris HD, cultivés en laboratoire, pour sélectionner l'ASO le plus performant.

L'inactivation génique allèle-spécifique cible l'allèle huntingtine muté, tout en visant à laisser l'allèle en bonne santé, ou de «type sauvage» intact.

Après avoir fait quelques changements chimiques pour maximiser les effets de l'ASO, ils sont allés tester la façon dont le traitement pourrait fonctionné chez des souris HD vivants, en l'injectant dans les zones du cerveau qui sont les plus touchées en HD.

Ils ont constaté que leurs ASO a été efficace en bloquant sélectivement le messager de l'allèle HTT muté. Le niveau d'expression de la protéine mutée est réduite de 80%, tandis que le niveau de la protéine de type sauvage a chuté de 3% seulement. Chez les souris, le traitement ASO est sans danger et bien toléré.

Du moins, chez ces souris, l'ASO semble comme un bon traitement.

Et après?

La question évidente est de savoir si un tel traitement peut être une option chez les personnes.

L'équipe de Hayden affirme que si leur liste initiale des SNPs est réduit au top trois, ils seraient en mesure de cibler l'allèle mutant de façon sélective dans 85% des patients HD. Le meilleur SNP qu'ils ont testé est présent dans environ la moitié des patients HD.

Évidemment, les souris sont encore très différentes des être humains. Un des défis qui reste est de savoir comment donner le traitement chez des êtres humains, avec leurs grands cerveaux. En outre, le traitement devrait être donné à plusieurs reprises, parce que les humains vivent plus longtemps que les souris et les effets peuvent s'estomper. Il peut y avoir des effets secondaires chez l'homme, que la souris HD n'a tout simplement pu prédire - par exemple, inactiver , par erreur, d'autres gènes importants que les humains ont mais que les souris n'ont pas. Un autre problème c'est comment savoir si votre traitement est efficace - vous ne pouvez pas aller faire des tranches de cerveaux des gens et les regarder sous le microscope. Enfin, il ya la question des 15% des patients qui ne sont pas assez chanceux pour avoir les SNPs que ces ASOs ciblent.

Donc, il ya beaucoup de travail à faire, mais ceci est une preuve passionnante que l'inactivation génique allèle-spécifique peut réussir en toute sécurité chez des souris HD et que, du moins en théorie, un petit nombre de SNP pourrait traiter la majorité des patients.

Nous essayons d'éviter d'être trop spécifique quand il s'agit de délais, car nous savons que tout peut aller mal. Ainsi, nous pourrions regarder en arrière et nous lancer pour dire cela, mais HDBuzz prédit que le premier essai d'inactivation génique chez l'homme va commencer dans les deux prochaines années. Inutile de dire que, lorsque cela arrivera, vous lirez ce sujet ici.

Dr Jeffrey Carroll, auteur principal des travaux mentionnés dans ce présent article, est le co-fondateur de HDBuzz. Dr Carroll n'avait apporté aucune contribution dans la mise en service, l'écriture ou l'édition de cet article. Pour plus d'informations sur notre politique d'information voir notre FAQ ...

GLOSSAIRE

Protéine huntingtine La protéine produite par le gène MH.

ARN messager Molécule de message, basée sur l'ADN, utilisée par les cellules comme un ensemble final d'instructions pour fabriquer une protéine.

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 Substance chimique proche de l'ADN, qui compose le 'message' des molécules que les cellules utilisent comme copies de travail des gènes, lors de la fabrication des protéines.

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

© HDBuzz 2011-2024. 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 11 février 2024 — Téléchargé à partir de https://fr.hdbuzz.net/052

Certains textes sur cette page n'ont pas encore été traduits. Ils sont affichés ci-dessous dans leurs langues originales. Nous travaillons pour traduire tout le contenu dès que possible.