

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

## Des essais d'innocuité ajoutent une pièce importante au puzzle du silençage génique



Trois essais de médicaments pour "faire taire" le gène MH chez les singes : l'objectif d'innocuité est atteint

Par Dr Ed Wild le 4 février 2012

Edité par Dr Jeff Carroll; Traduit par Michelle Delabye & Dominique Czaplinski

Initialement publié le 14 novembre 2011

*Les médicaments s'appuyant sur le silençage génique visent à ralentir ou à empêcher la maladie de Huntington en intimant aux cellules de ne pas produire la protéine nocive. Pour la première fois, une étude a montré que le silençage du gène atteint son objectif et, est sans danger dans les cerveaux complexes des singes rhésus.*

### Silençage du gène - Le lancement d'ascenseur

Demander à des chercheurs travaillant sur la maladie de Huntington le traitement en voie de développement qu'ils pensent être le plus prometteur, et il y a de grandes chances qu'ils vous répondent le "silençage du gène". Notre article HDBuzz "Le silençage du gène : l'histoire jusqu'à présent" vous donnera des détails sur cette thérapie - mais voici un bref récapitulatif.

Chaque cellule de notre corps possède deux copies du gène MH, une copie héritée de chacun des parents. La maladie de huntington est toujours causée par la même "faute d'orthographe" dans une copie du gène MH.

Les protéines sont des machines chimiques, assurant l'essentiel des fonctions des cellules, et un gène est une recette expliquant aux cellules comment produire une protéine.

Le gène MH anormal intime aux cellules de produire une protéine anormale, appelée "huntingtine mutée". C'est cette protéine huntingtine mutée qui cause des dommages aux cellules, lesquels, à la longue, aboutissent aux symptômes de la maladie de Huntington.

Si une maison est inondée parce que la baignoire déborde, la solution évidente serait de stopper l'écoulement de l'eau. C'est essentiellement ce que **la thérapie du silençage du gène** vise à faire - dire aux cellules de cesser la production de protéines nocives.



Un des singes rhésus de Davidson récupère une petite douceur dans un test de coordination motrice sensible. Le collier du singe enregistre tous ses mouvements.  
Crédits graphiques: Nature Publishing Group

Nos gènes sont constitués d'ADN, et lorsqu'une cellule produit une protéine, elle crée une "copie de travail" de l'ADN, issue d'une substance chimique, appelée ARN. Vous pouvez imaginer l'ARN tel une copie de travail du gène, ou une "molécule messenger".

Le silençage du gène implique des médicaments spécialement conçus pour se fixer à la molécule messenger MH, et dire aux cellules de l'éliminer plutôt que de l'utiliser pour produire des protéines. Le résultat est une production moindre des protéines.

## **Résultats du silençage du gène jusqu'à présent**

Il a déjà été démontré que le silençage du gène ralentit la progression des symptômes de la maladie de Huntington chez des modèles MH de souris et de rats, résultant en une amélioration des symptômes et des lésions cérébrales, même après que la maladie ait débuté. Et toutes les données, jusqu'à présent, montrent qu'une petite diminution des taux de huntingtine produit une amélioration soutenue.

Jusqu'ici, le silençage génique a franchi chaque obstacle qui devait l'être. Nous sommes maintenant proches des tests dans des essais humains, portant sur des médicaments s'appuyant sur le silençage génique pour la M.H. Une question clé demeure : leur utilisation est-elle sans danger ?

## **Evaluer l'innocuité du médicament**

Pour les personnes touchées par la M.H., il est tentant de crier "donnez-moi juste des médicaments !", car pour elles, tout effet secondaire d'un médicament pourrait être préférable à une vie avec la M.H. ou avec le statut "à risque".

Mais dans la réalité, aucun médicament n'est approuvé pour un usage humain tant qu'il n'a pas démontré être sans danger. La maladie de Huntington est une maladie à évolution lente pour laquelle il serait peut-être nécessaire que les traitements soient pris pendant de nombreuses années. De nouveaux médicaments pourraient avoir des effets secondaires inattendus, pouvant même être plus graves que les symptômes et dans le pire des scénarios, ils pourraient même accélérer la maladie.

En conséquence, il est réellement important d'établir qu'un médicament est sans danger pour l'homme avant de commencer des essais cliniques chez les patients.

## **Pourquoi des tests sur les singes ?**

Comparés au cerveau humain, les cerveaux des souris et des rats sont minuscules et beaucoup plus simples. En plus de cela, les médicaments s'appuyant sur le silençage génique n'atteignent pas facilement le cerveau par le sang, de sorte qu'ils doivent être injectés directement dans le cerveau ou dans le liquide céphalo-rachidien (liquide entourant le cerveau). Les chercheurs travaillent actuellement sur ce problème d'administration mais il est peu probable que cette méthode soit remplacée bientôt et pour l'instant, ces procédures invasives sont le prix que nous sommes susceptibles d'avoir à payer pour réduire au silence le gène MH.

Le silençage génique est une nouvelle et puissante approche ; il est donc essentiel de le tester dans des cerveaux plus complexes et plus gros afin d'évaluer l'innocuité tant du médicament que des techniques chirurgicales utilisées pour l'administrer.

Une équipe de chercheurs, dirigée par les Dr Bervely Davidson de l'Université de l'Iowa et Jodi McBride de l'Université de la santé et des sciences de l'Oregon, fait partie des groupes de travail concernant les médicaments s'appuyant sur le silençage génique. Le succès de leur médicament chez les rongeurs les a conduits à la prochaine étape - le tester dans les cerveaux des primates les plus avancés - les singes rhésus, pour être précis.



Les animaux traités avec le médicament ne sont pas plus mauvais sur les tests moteurs durant la période de six semaines d'observation

Les résultats de leur recherche - la première étude d'innocuité sur le silençage génique chez le primate - ont été récemment annoncés dans le journal Molecular Therapy.



Les primates sont utilisés dans la recherche médicale lorsqu'il n'y a pas d'autres alternatives ; leur usage est strictement réglementé afin de s'assurer que seul un très petit nombre d'animaux est utilisé et traité le plus humainement possible.

## Le médicament

Les médicaments s'appuyant sur le silençage du gène peuvent être de deux sortes : les médicaments à base d'ARN interférents (ARNi) qui ressemblent beaucoup chimiquement à la molécule messenger et les oligonucléotides antisens (ASO), lesquels sont moins similaires mais peuvent se diffuser plus profondément dans le cerveau. Ces deux types de médicaments sont actuellement étudiés en même temps par plusieurs équipes scientifiques à travers le monde.

Les chercheurs ont un autre choix à faire lors de la conception d'un médicament s'appuyant sur le silençage génique, à savoir soit cibler tous les ARN messagers exprimant la huntingtine, soit cibler uniquement ceux exprimant la huntingtine mutée. Cibler seulement ces derniers pourrait être plus sûr, mais plus difficile à réaliser. Encore une fois, en ce moment, nous ne savons pas ce qui est le mieux ; en conséquence les deux options sont en cours d'étude.

Chacune des deux copies du gène huntingtin dans nos cellules - une de la mère, une du père - est appelée un "allèle". Les médicaments ciblant uniquement les ARN messagers exprimant la huntingtine mutée sont ceux s'appuyant sur le silençage de "l'allèle spécifique" ; alors que les médicaments visant tous les ARN messagers exprimant la huntingtine sont ceux s'appuyant sur le silençage de "l'allèle non spécifique".

Le médicament de silençage génique de Davidson un médicament à base d'ARNi qui s'appuie sur le silençage de "l'allèle non spécifique".

## L'essai

Parce que c'est un médicament à base d'ARNi, celui-ci doit être injecté directement dans le

cerveau. L'équipe du Dr Davidson a choisi une cible, appelée le putamen (structure cérébrale profonde très importante pour contrôler les mouvements, laquelle est impliquée précocement dans le cours de la M.H.).

Pour aider le médicament à se diffuser profondément, celui-ci est emballé dans un virus inactivé, appelé AAV.

Le but de cet essai n'était pas de montrer si le médicament ralentissait la maladie, mais d'évaluer son innocuité. En conséquence, les animaux faisant l'objet de l'essai n'avaient pas le gène huntingtin anormal ; ils avaient chacun deux copies normales du gène.

Douze singes rhésus ont reçu des injections dans le putamen : quatre ont reçu le virus contenant le médicament, quatre ont eu le virus AAV contenant un placebo, et quatre ont seulement eu des injections de solution saline. Chaque singe a reçu six injections dans le même temps - trois dans le putamen gauche, trois dans le putamen droit.

Avant les injections, les habilités motrices des singes ont été évaluées en chronométrant la rapidité avec laquelle ils pouvaient retirer une sucrerie d'une tige métallique. Des colliers sensibles aux mouvements ont été utilisés pour évaluer le nombre de déplacements effectués chaque jour par les singes. Un examen neurologique, semblable à celui utilisé chez les patients MH, a été spécialement conçu pour détecter des problèmes moteurs subtils chez les singes, étant précisé que les chercheurs effectuant les évaluations ne savaient pas quels singes avaient reçu le traitement.

## **Le médicament a atteint son objectif**

Six semaines après les injections, les cerveaux des singes ont été examinés au microscope. Les résultats étaient bons - chez les animaux traités, le cerveau autour des sites d'injection avait environ la moitié de la quantité d'ARN messagers exprimant la huntingtine par rapport aux singes non traités. Fait encourageant, il y avait des signes selon lesquels le médicament s'était diffusé, le long des neurones du putamen, dans les régions cérébrales voisines.

## **Le médicament était sans danger**

Naturellement, tous les singes étaient moins actifs dans la semaine qui a suivi l'intervention chirurgicale, mais les animaux ayant reçu le médicament actif n'allaient pas plus mal que les autres et ils ont tous rebondi assez rapidement. Les animaux traités n'étaient pas plus mauvais dans les tests moteurs pendant la période d'observation de six semaines, suggérant que le médicament était sans danger, et par ailleurs, il n'y avait chez eux aucun signe d'inflammations anormales ou de lésions supplémentaires aux neurones.



Astucieusement, les chercheurs ont inclus un test supplémentaire pour rechercher de subtils effets secondaires sur la capacité des singes à apprendre de nouveaux mouvements (une tâche clé du putamen). Ils ont introduit un test plus difficile consistant pour les singes à devoir retirer une sucrerie d'une tige en forme de point d'interrogation. Fait rassurant, les animaux traités avec le médicament ont été, à l'apprentissage de cette nouvelle tâche, aussi bons que les autres.

Cet essai d'innocuité chez le primate, et deux autres essais annoncés lors du Congrès Mondial sur la MH, sont d'importantes pièces dans le puzzle du silençage génique. Il y a des défis à venir mais les choses progressent bien.

## Existait-il un inconvénient ?

Bien que l'essai ait été un succès s'agissant de l'innocuité du médicament, deux réserves sont à noter. Un des animaux ayant reçu des injections de placebo a développé des problèmes avec les mouvements de ses jambes - probablement un effet direct des injections dans le cerveau. Ceci renforce la conviction qu'il n'existe pas de chirurgie du cerveau anodine.

Et bien que le médicament à base d'ARNi se soit diffusé aussi loin que prévu, le volume total du cerveau traité était encore petit et, le médicament n'a pas atteint les zones éloignées, connues pour être affectées dans la maladie de Huntington, comme le cortex - la surface ridée du cerveau. Elargir cet essai aux cerveaux humains - encore plus gros que ceux des singes - est un défi.

Enfin, il n'est pas inutile de rappeler que cet essai ne peut pas nous dire si le médicament peut actuellement ralentir ou empêcher la maladie chez l'homme ; les singes, dans cet essai d'innocuité, avaient chacun deux copies normales du gène MH.

## Vous attendez des siècles pour un essai de silençage génique chez le primate

... et trois arrivent en même temps.

Les travaux du Dr Davidson sont les premiers, portant sur un essai de silençage du gène MH chez le primate, à être publiés dans un journal scientifique. Cependant, lors du dernier congrès mondial sur la M.H., deux autres groupes de scientifiques, travaillant sur le silençage du gène, ont annoncé des succès distincts dans des essais chez les singes.

Une équipe de l'Université du Kentucky, travaillant avec l'implant chirurgical fabriqué par Medtronic, a étudié l'ARNi pour le silençage de l'allèle non-spécifique pendant six mois et n'a pas constaté de problèmes d'innocuité importants. Pendant ce temps, la société Isis Pharmaceuticals (Californie) a annoncé que l'injection d'un médicament ASO dans le liquide, à la base de la colonne vertébrale - une procédure relativement mineure - a permis une réduction de 50% du message de la huntingtine à travers le cerveau. Nous avons besoin d'attendre que les résultats de ces études soient publiés avant de tirer des conclusions.

## En résumé

Ce sont des moments passionnants. Des médicaments s'appuyant sur le silençage génique ont déjà été approuvés dans plusieurs autres maladies humaines et un essai humain est en cours depuis plus d'un an, concernant une maladie du motoneurone, une maladie neurodégénérative comme la M.H.

Pour le moment, nous pourrions facilement être dans une position où les essais d'innocuité chez le singe soulèvent d'importantes préoccupations pour leur application chez les humains mais au lieu de cela, trois essais ont montré que le médicament atteint son objectif d'innocuité sur des cerveaux plus importants et complexes.

En s'appuyant sur ces succès, des projets sont en cours pour des essais humains. Il est probable que cela arrive dans les deux prochaines années sur un petit nombre de patients volontaires. Si les choses se déroulent bien, des essais plus grands suivront jusqu'à l'obtention de données suffisantes pour l'approbation du médicament.

Soyez avertis : il y a beaucoup de choses qui pourraient mal se dérouler mais jusqu'à présent les bonnes choses sont à venir, et le silençage génique reste un candidat de choix dans la quête de traitements ralentissant la maladie de Huntington.

---

*Dr Carroll, qui a édité l'article, a entrepris des recherches portant sur la maladie de Huntington en utilisant des ASOs et le silençage de l'allèle spécifique. Il n'a pas contribué à la rédaction de cet article ; ses recherches et ses publications ne sont pas présentées directement dans celui-ci. L'édition par lui dudit article ne modifie pas son bilan des différentes techniques discutées. 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.

**maladie du motoneurone** Une maladie neurologique progressive au cours de laquelle des neurones moteurs (mouvements) meurent. Aussi connue sous SLA ou maladie de Lou Gehrig.

**Protéine huntingtine** La protéine produite par le gène MH.

**silençage génique** Une approche pour traiter la MH, utilisant des molécules ciblant les cellules pour leur intimer de ne pas produire la protéine huntingtine nuisible

**Neurodégénérative** Une maladie causant des dysfonctionnements progressifs et la mort de cellules cérébrales (neurones)

**Placebo** Un placebo est un médicament factice ne contenant pas d'ingrédients actifs. L'effet placebo est un effet psychologique poussant les gens à se sentir mieux, même s'ils prennent une pilule qui ne fonctionne pas.

**Putamen** Partie du striatum, une région profonde du cerveau, importante pour le contrôle du mouvement qui est précocement affecté dans la MH.

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

**AAV** Un virus qui peut être utilisé pour administrer des médicaments de thérapie génique  
AUX cellules. AAV désigne un virus adéno-associé.

---

© HDBuzz 2011-2018. 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](https://fr.hdbuzz.net)

Cré le 23 janvier 2018 — Téléchargé à partir de <https://fr.hdbuzz.net/058>