

## Double succès pour le silençage du gène Huntingtin par ARNi

Deux bonnes nouvelles pour le silençage génique par ARNi dans la M.H.



Par Dr Ed Wild

2 février 2012

Edité par Dr Jeff Carroll

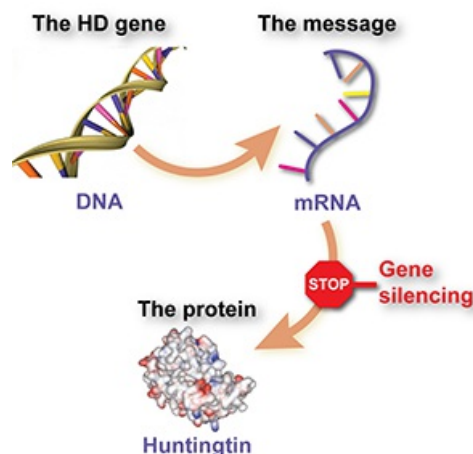
Traduit par Michelle Delabye & Dominique Czaplinski

Initialement publié le 24 janvier 2012

La plupart des chercheurs MH sont assez enthousiastes à l'idée de "faire taire" le gène de la maladie de Huntington pour réduire la production de la protéine huntingtine nocive. Deux défis – innocuité et administration – sont maintenant proches d'être résolus grâce aux travaux collaboratifs des chercheurs universitaires et industriels.

Nous sommes de grands fans du silençage génique. Comme de nombreux chercheurs MH, nous pensons qu'il est l'approche la plus susceptible pour concevoir un traitement efficace pour la M.H.

Le silençage génique implique l'utilisation d'un médicament spécialement conçu pour intercepter une molécule messenger, appelée ARN, laquelle est produite à partir du gène MH et intime aux cellules de produire la protéine huntingtine mutée. Le médicament a pour effet de diminuer la production de cette protéine par les cellules.



*Le silençage du gène réduit la production de huntingtine en empêchant la lecture de ses ARN messagers par les cellules.*

Dit encore plus simplement, le silençage génique est comme un panneau " stop " pour la huntingtine mutée.

## Des progrès rapides

Jusqu'à présent, le silençage génique pour la M.H. a, sous diverses formes, franchi chaque obstacle qu'il a rencontré. Il a, maintenant, été testé chez plusieurs modèles rongeurs de la M.H. (souris et rats), et n'a pas seulement ralenti la progression de la maladie mais a, en fait, permis des améliorations au niveau des symptômes et des lésions cérébrales. Il semble que le cerveau puisse, en fait, se rétablir - dans une certaine mesure - seulement si les taux de la protéine nocive sont un peu réduits.

## Des obstacles demeurent

Plusieurs équipes de recherche se dirigent vers des essais humains portant sur le silençage génique dans la M.H. Mais, ils restent quelques défis à résoudre avant que ceux-ci ne soient réalisés.

Le premier est **l'innocuité**. Des effets secondaires inattendus sont toujours possibles, et pourraient être dramatiques, puisque nous parlons de médicaments qui sont injectés ou infusés directement dans le système nerveux, et qui interagissent directement avec le mécanisme génétique de nos cellules.

Le second est **l'administration**. Les médicaments de silençage génique ne peuvent pas être administrés sous forme de pilules ou d'injections dans le sang, car ils seraient empêchés d'entrer dans le cerveau. En conséquence, ils doivent être introduits directement dans le système nerveux. Selon la structure du médicament, cela signifie une opération visant à introduire des aiguilles ou des tubes soit dans la colonne vertébrale, soit dans le crâne. Ceci semble drastique, mais si le traitement est efficace, cela en vaudrait la peine.

Le problème d'administration ne s'arrête cependant pas là car une fois le médicament dans la tête, il doit pénétrer à **l'intérieur** des cellules du cerveau pour réaliser sa magie génétique.

## Le menu du silençage génique

Les chercheurs en silençage génique ont à faire plusieurs choix avant de commencer un essai de traitement. Voici une liste pour vous aider à comprendre les nouvelles publications à venir.

Premièrement, nous devons prendre une décision s'agissant de **la structure** du médicament. Les deux choix fondamentaux sont les médicaments ARNi, lesquels sont chimiquement similaires aux molécules d'ARN messager du corps ; et les médicaments ASO, lesquels sont légèrement différents mais pourraient être mieux absorbés par les cellules.

Le second choix est **la cible** : les deux copies du gène MH, ou seulement celle mutée. Cibler les deux - appelé le silençage non-spécifique - est plus facile, mais réduire au silence le gène " normal " pourrait être dangereux. Cibler seulement le gène muté - appelé silençage de l'allèle spécifique - peut être plus sûr mais plus difficile à réaliser.

Le troisième choix est **la destination** - où irait le médicament ? Les médicaments ARNi se diffusent peu naturellement ; en conséquence, ils doivent être administrés directement dans la substance du cerveau. Des médicaments qui se diffusent davantage, comme les ASOs, pourraient être administrés dans le liquide céphalo-rachidien ou, si nous sommes chanceux, à la base de la colonne vertébrale.

Quatrièmement, nous devons prendre une décision s'agissant de **l'administration**. Le médicament, seul, peut-il être administré, emballé dans un virus ou à l'aide d'une pompe à pression, afin d'augmenter sa diffusion à travers le cerveau ?

Le cinquième choix est **la posologie du traitement**. Faut-il administrer un traitement unique ou infuser le médicament pendant des semaines ou des mois ? Actuellement, nous ne savons pas combien de temps dureront les effets ; cette question doit donc être travaillée en comparant différentes posologies.

A chaque fois que vous lisez un article au sujet de la recherche portant sur le silençage génique, il est utile, avant tout, de savoir quelle option a été sélectionnée pour chacun de ces choix.

## Trois recherches en même temps

Lors du récent congrès mondial MH à Melbourne, HDBuzz a rapporté des présentations passionnantes faites par plusieurs équipes de chercheurs portant sur le silençage génique. Ensuite, en novembre, nous vous apportons des nouvelles du premier essai d'innocuité portant sur le silençage génique utilisant l'ARNi dans un cerveau de primate.

«Le médicament ARNi se diffuse plus profondément, ce qui ne serait pas le cas avec de simples injections. Beaucoup plus profondément, en fait. »

Maintenant, deux autres articles scientifiques ont été publiés - fruit, chacun, d'une collaboration entre des chercheurs universitaires et des compagnies biotechnologiques. Les deux publications impliquent la compagnie Medtronic sise à Minneapolis et l'équipe du Dr Zhiming Zhang de l'Université du Kentucky.

## Six mois sans danger

La publication du mois de novembre portant sur l'innocuité de l'ARNi chez les primates concernait une étude courte - six semaines. La nouvelle étude, menée par Medtronic et l'équipe de Zhang et rapportée dans le journal Brain, a également été réalisée chez des singes rhésus, mais a duré six mois complets.

Regardons ce que les chercheurs ont étudié, en utilisant la liste susmentionnée :

1. La structure : c'était un essai portant sur un médicament ARNi.
2. La cible : les deux copies du gène étaient ciblées.

3. La destination : la substance du cerveau - le striatum, pour être exact, lequel est affecté précocement chez les patients atteints de la M.H.
4. L'administration : le médicament était emballé à l'intérieur d'un virus vide, appelé AAV2.
5. La posologie du traitement : une injection unique dans cinq sites de chaque côté du cerveau.

Il est également important de préciser que des singes “ normaux ” ont été utilisés, sans expansion de copies du gène MH. En conséquence, cet essai ne pouvait mesurer que les changements des protéines et l'innocuité - il ne peut pas prédire d'améliorations chez les patients.

Après le traitement, les singes ont été observés pendant six mois, leur état de santé général et leur contrôle moteur ont été surveillés. L'intervention chirurgicale a bien été tolérée, et aucun nouveau problème n'a été observé chez les animaux traités.

Comme espéré, les taux de la protéine huntingtine ont chuté de façon significative dans les régions traitées. A chaque site d'injection, les taux de protéines ont été réduits sur une superficie d'environ six millimètres de diamètre - en volume, cela représente trois bonbons M&M's par cerveau. Ceci peut sembler peu mais dans un cerveau humain, cela pourrait faire une grande différence, et souvenez-vous, ces mesures ont été réalisées six mois après l'unique traitement.

Heureusement, le médicament n'a pas causé de changements nocifs dans le cerveau, tels que des inflammations, infections ou lésions neuronales.

En conséquence, il a effectué son travail de réduction des taux de protéines, et le traitement ne semble pas avoir produit d'effets néfastes. Les auteurs estiment que six mois chez les singes équivalent à 18 mois chez l'humain. Cela semble bien - mais comme le soulignent les auteurs, le traitement pourrait prendre encore plus longtemps chez les humains pour qu'émergent des effets, bons ou mauvais.

## Une méthode innovante d'administration

Une nouvelle autre publication, issue d'une collaboration tripartite entre l'équipe de l'Université du Kentucky, Medtronic et la compagnie pharmaceutique Alnylam, a été publiée dans le journal *Experimental Neurology*.

Il s'agit également d'une étude portant sur le silençage ARNi non-spécifique, administré dans le striatum des singes.

Ce qui distingue ces travaux est la méthode innovante d'administration. Une technique, appelée **convection enhanced delivery (CED)**, a été utilisée. Il s'agit de placer des tubes à travers le crâne et dans la substance du cerveau. L'extrémité supérieure du tube est reliée à une petite pompe qui injecte en permanence sous pression le médicament dans le tube. Cette pression est la clé - elle permet à la molécule du médicament de se diffuser beaucoup plus loin qu'il n'en serait autrement.



*La mesure du volume du cerveau est plus amusante lorsque vous le faites avec des bonbons M&M's. Pour la petite histoire, un seul M&M au chocolat au lait a un volume d'environ 600 millimètres cubes.*

La CED est déjà utilisée pour administrer des médicaments de chimiothérapie afin qu'ils se diffusent au sein des tumeurs cérébrales. Mais fonctionnerait-elle pour administrer un médicament ARNi ?

Tout d'abord, le médicament a été injecté dans le cerveau pendant sept jours. Seul un côté du cerveau a été traité ; de sorte que l'autre côté pouvait être utilisé pour comparaison. Une gamme de doses et de débits de perfusion a été utilisée, afin de trouver la meilleure combinaison. Ensuite, une durée de 28 jours de perfusion a été essayée. Habilement, l'équipe de chercheurs a réalisé des modifications radioactives inoffensives sur le médicament, ce qui leur a permis d'évaluer avec exactitude dans quelle mesure il s'est diffusé.

Le médicament a effectué son travail de réduction des taux de huntingtine ; les tubes et les perfusions n'ont pas particulièrement nui au cerveau.

Mais les tracas supplémentaires occasionnés par des tubes de raccord et des pompes en valaient-ils la peine - le médicament s'est-il davantage diffusé ? En bref, oui.

Les mesures ont montré que le médicament ARNi se diffusait beaucoup plus profondément qu'on ne s'y serait attendu avec de simples injections. Si les deux côtés du cerveau avaient été traités, les taux de huntingtine auraient pu être réduits, en volume, d'environ onze bonbons M&M's.

## **En un mot ...**

Avant que ces deux articles ne soient publiés, nous savions déjà que la huntingtine pouvait être réduite dans le cerveau du singe en utilisant l'ARNi. Maintenant, nous pouvons cocher deux points importants à notre liste de souhaits : premièrement, le silençage fonctionne et est sans danger sur de plus longues périodes ; et deuxièmement, il existe des moyens permettant une diffusion plus profonde du médicament.

## **Qu'est-ce qui pourrait mal tourner ?**

Un optimisme prudent est, ici, une sage approche. Il existe sûrement des choses qui pourraient mal tourner sur la voie des essais humains, ou pendant ceux-ci.

Ces essais sur les primates ont montré que la réduction des taux de huntingtine est sans danger chez les singes en bonne santé. Mais, ceci ne signifie pas qu'elle le soit réellement chez les patients humains. Les cerveaux humains sont beaucoup plus gros et plus complexes que ceux des singes. En conséquence, le traitement pourrait être moins efficace, ou plus dangereux, simplement en raison de la différence des espèces.

Il est également possible chez les humains que la protéine saine protège, en quelque sorte, le cerveau de sa "sœur" nocive. Si c'est le cas, le silençage des deux copies pourrait, de façon inattendue, faire plus de mal que de bien.

Les cerveaux des personnes présentant les symptômes de la M.H. sont probablement plus fragiles et également plus difficiles à opérer. Les parties du cerveau qui ont besoin d'être traitées sont plus petites que la normale, à cause de l'atrophie provoquée par la M.H. En conséquence, les opérations pourraient être plus difficiles et plus risquées.

Enfin, le succès pourrait être difficile à détecter chez les humains car la maladie progresse lentement, et nous ne pouvons pas examiner les cerveaux des patients sous le microscope.

Mais n'oubliez jamais - tous ces problèmes sont traités ensemble par certains des meilleurs esprits scientifiques du monde, tous mobilisés afin que des traitements efficaces deviennent une réalité pour les patients.

## 2012, année du silençage génique pour la M.H. ?

L'année 2012 pourrait-elle être celle du silençage génique pour les patients MH ? Verrons-nous un ou plusieurs essais sur les humains dans les mois à venir ? Au vu des progrès importants jusqu'ici réalisés, nous croyons vraiment que c'est une chose raisonnable que d'espérer, et plusieurs groupes travaillent dur pour que cela devienne une réalité. Les premiers essais seront petits, effectués lentement et avec une grande prudence, car l'innocuité est la préoccupation première. Mais si tout se passe bien, de plus grands essais suivront.

---

*Les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêt [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.

**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

**ARN messenger** 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 de gènes, lors de la fabrication des protéines.

---

© 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](http://hdbuzz.net)

Cré le 19 juillet 2018 — Téléchargé à partir de <https://fr.hdbuzz.net/069>

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.