

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

## Les inhibiteurs de la phosphodiesterase : des nouveaux médicaments MH bientôt soumis à des essais.



CHDI, Pfizer annoncent une étude animale et projettent un essai humain avec un médicament ciblant les phosphodiesterase

Par Carly Desmond le 8 juin 2012

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

Initialement publié le 7 juin 2012

---

*Lors de la conférence thérapeutique MH de cette année, la compagnie pharmaceutique Pfizer et la Fondation CHDI ont annoncé d'importants projets pour de nouveaux médicaments MH ciblant quelque chose, appelée 'phosphodiesterases'. Qu'y a-t-il donc de si passionnant au sujet de ces nouveaux médicaments, et quel est le calendrier pour les rendre disponibles aux personnes.*

### Phospho-di ... quoi ?

La plupart des personnes ont probablement entendu parler du médicament Viagra. Cependant, beaucoup seraient surpris de découvrir que la "petite pilule bleue" a été initialement développée pour le traitement de l'hypertension artérielle, et c'est seulement lors d'essais cliniques que l'on a découvert qu'elle avait, hum ..., certains effets secondaires inattendus.

Viagra fait partie d'un ensemble de médicaments appelés inhibiteurs de la phosphodiesterase (prononcé foss-fo-die-EST-er-aze), lesquels ont été utilisés pour traiter une gamme d'affections, telles que les maladies du cœur et l'asthme. Ces médicaments agissent tous de la même manière, mais ils ont des effets différents dans l'organisme. En fait, ils sont tellement variés que sélectionner des inhibiteurs de la phosphodiesterase est actuellement à l'étude pour le traitement de la MH.

Pour comprendre comment les inhibiteurs de la phosphodiesterase pourraient bénéficier à la MH, nous devons d'abord en apprendre un peu plus au sujet des phosphodiesterases elles-mêmes et comment elles sont utilisées par notre cerveau.



Viagra, un médicament largement utilisé pour l'impuissance, fonctionne comme un inhibiteur de la phosphodiesterase

### Les neurones ont besoin de se connecter

Nos neurones nous permettent de penser et de bouger en formant de nombreuses connexions avec d'autres neurones environnants, qui ont, chacun, des rôles distincts dans la création et la diffusion de messages à notre organisme. Un neurone peut former plusieurs milliers de connexions.

Les messages sont transmis d'un neurone à un autre au moyen de signaux chimiques, appelés les neurotransmetteurs. Comme une course de relais, lorsqu'un des neurones envoie un neurotransmetteur à un autre neurone, il déclenche une série d'évènements qui activent le neurone récepteur, et le préparent à faire circuler le message.

Les neurotransmetteurs sont appelés les 'premiers messagers' car ils sont le premier message à arriver, signalant qu'un autre neurone a déclenché un message. A l'intérieur des neurones, il y a des 'seconds messagers', incluant les substances chimiques AMP cyclique et GMP cyclique, lesquelles modifient le comportement des neurones récepteurs en réponse au premier message.

Ce processus pourrait être comparé à un facteur tentant de remettre une lettre. Lorsqu'il frappe à la porte, un enfant lui répond ; le facteur demande donc à l'enfant de transmettre le message à sa mère. Dans cet exemple, le facteur est le neurotransmetteur (ou le premier messenger) qui transmet le message de l'extérieur à la maison, et c'est l'enfant (le second messenger) qui transmet le message à sa mère de l'intérieur.

Les seconds messagers, l'AMP cyclique et le GMP cyclique, sont essentiels pour le fonctionnement du cerveau. Un de leurs moyens d'agir est d'activer et de désactiver des gènes grâce à leur interaction avec les 'facteurs de transcription'.

Donc, même si un éclat de neurotransmetteur est très bref, en modifiant les taux de l'AMP cyclique et du GMP cyclique à l'intérieur des cellules, il peut laisser une empreinte durable sur un neurone en interagissant avec des facteurs de transcription et, activer ou désactiver des gènes.

Pour grandir et apprendre, les neurones ont besoin d'être façonnés selon les messages qu'ils reçoivent. La signalisation par des seconds messagers est très importante pour l'apprentissage et la mémoire de tous les jours. Les gènes, activés par des concentrations accrues des seconds messagers, produisent des connexions avec d'autres neurones aux fins d'être renforcés ou perdus. Cette flexibilité dans la force des connexions entre les neurones permet la formation de nouveaux souvenirs et l'apprentissage de nouvelles tâches.

Avoir de bons taux d'AMP cyclique et de GMP cyclique est évidemment très important. Les neurones qui ne sont pas en mesure de recevoir et d'interpréter correctement des signaux perdraient leurs connexions, ce qui peut causer leur mort.



CHDI et Pfizer ont effectué une énorme quantité de travail chez les animaux afin de prouver que ce médicament fait des

## Qu'en est-il des phosphodiésterases

## **dans le cerveau ?**

Et enfin, nous arrivons au rôle important des phosphodiesterases. Les phosphodiesterases inactivent l'AMP cyclique et le GMP cyclique en brisant leur structure chimique.

Parce que les phosphodiesterases affaiblissent les signaux des seconds messagers, des médicaments bloquant les phosphodiesterases - des inhibiteurs de la phosphodiesterase - permettent l'accumulation de plus d'AMP cyclique et de GMP cyclique, renforçant leur message.

Normalement, avoir des phosphodiesterases actives dans notre cerveau est une bonne chose - trop de messages de l'AMP cyclique et du GMP cyclique pourraient conduire à une sur-stimulation des neurones. Et lorsqu'il s'agit de substances chimiques dans le cerveau, nous devons toujours maintenir un équilibre délicat.

## **Le striatum, les messages déformés et un nouvel espoir**

Les chercheurs ont constaté, dans les modèles murins MH, que les taux d'AMP cyclique dans le striatum sont plus faibles que chez les souris normales. Ceci pourrait expliquer pourquoi cette région du cerveau est particulièrement sensible aux effets de la maladie de Huntington.

Bien que des neurotransmetteurs puissent envoyer des messages corrects aux cellules vulnérables d'un cerveau atteint de la MH, le faible taux des seconds messagers pourrait signifier que ces cellules ne peuvent pas interpréter correctement l'information.

Une équipe scientifique de CHDI, dirigée par le Dr Vahri Beaumont, s'est très intéressée à l'évaluation de la communication neuronale. Plutôt que d'attendre que les neurones meurent, ils soutiennent qu'il est préférable de concevoir des tests pour des changements de la façon dont les neurones se parlent entre eux.

En travaillant avec des spécialistes de l'évaluation de la communication entre les neurones, Beaumont et son équipe ont développé des tests mesurant avec précision les communications entre les neurones. Après avoir établi ces tests, ils ont constaté que la communication entre les neurones était nettement altérée dans les cerveaux MH, en particulier dans le striatum - la région du cerveau la plus vulnérable dans le cadre de la MH.

Leur conclusion cohérente est que les neurones vulnérables dans le striatum des souris MH sont 'agités' et trop excitables.

## **Nouvel essai de médicament à usage humain en route**

choses intéressantes. Ils ont également établi une voie très sérieuse et rapide vers des essais cliniques afin de voir si le médicament est ce que nous espérons tous - un traitement efficace pour la MH



Pour tenter de combattre cette hyper-excitabilité, CHDI a lancé une collaboration avec Pfizer, un géant pharmaceutique international. La compagnie Pfizer a ainsi développé des médicaments qui fonctionnent comme des inhibiteurs de la phosphodiesterase, incluant le Viagra ; elle a donc beaucoup d'expérience qui pourrait s'avérer être utile pour résoudre ce problème.

Un des médicaments de Pfizer, inhibiteur de la phosphodiesterase, appelé TP-10, bloque une forme particulière de la phosphodiesterase trouvée à des taux plus élevés dans certaines parties du cerveau vulnérables dans le cadre de la MH.

Lorsque les souris ont été traitées avec TP-10, les résultats étaient très encourageants. Non seulement, les chercheurs observent un bénéfice global pour les habilités motrices des souris, mais ils ont également constaté moins de perte de neurones dans le striatum.

Lors de la conférence thérapeutique annuelle, Pfizer et CHDI ont annoncé leurs efforts conjoints pour tester TP-10 et un médicament connexe chez les humains. Ils ont actuellement terminé les études animales, et projettent plusieurs études pilotes chez les personnes en 2012 et 2013.

Ces études préliminaires sont importantes afin de s'assurer que les médicaments arrivent là où nous pensons qu'ils devraient être, et qu'ils font ce qu'ils sont censés faire lorsqu'ils y arrivent. Si tout se passe comme prévu, vers la fin de l'année 2013, une étude humaine d'une durée de six mois conçue pour essayer et prouver que ces médicaments agissent chez les patients MH sera planifiée.

Il s'agit d'un développement très passionnant. CHDI et Pfizer ont effectué une énorme quantité de travail chez les animaux afin de prouver que ce médicament fait des choses intéressantes. Ils ont également établi un court, mais sensible, parcours pour un essai clinique, afin de voir si le médicament est ce que nous espérons - un traitement efficace pour la MH.



Les messages entre les neurones sont communiqués à l'extérieur et à l'intérieur de la cellule par des neurotransmetteurs et des seconds messagers, comme un facteur déposant un message à l'enfant pour être transmis à l'intérieur, à la maman.

---

*Les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêt Pour plus d'informations sur notre politique d'information voir notre FAQ ...*

---

## Glossaire

**Phosphodiesterase** Une protéine qui dégrade l'AMP cyclique et le GMP cyclique

**Essai clinique** Expériences très soigneusement planifiées, conçues pour répondre à des questions spécifiques sur la façon dont un médicament affecte les êtres humains.

**thérapeutique** traitements

**transcription** la première étape de la fabrication d'une protéine à partir de la recette stockée dans un gène. La transcription est le mécanisme suivant lequel une copie d'un gène est fabriquée à partir de l'ARN, ce messenger chimique semblable à l'ADN.

**Récepteur** Une molécule à la surface d'une cellule se fixant à des produits chimiques de

signalisation

**Neurone** Des cellules du cerveau qui stockent et transmettent des informations

---

© 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 22 janvier 2018 — Téléchargé à partir de <https://fr.hdbuzz.net/086>