

## Silencage génique, ASO pénètre plus profondément, dure plus longtemps

Réduire au silence le gène Huntingtin en utilisant des médicaments ASO. Bientôt un essai humain ?

Par Dr Nayana Lahiri 27 juin 2012 Edité par Professor Ed Wild

Traduit par Michelle Delabye & Dominique Czaplinski

Initialement publié le 21 juin 2012

**D**es médicaments, appelés oligonucléotides antisens ou ASOs, sont un des moyens de réduire au silence le gène responsable de la maladie de Huntington. Une nouvelle publication dans le journal Neuron suggère que l'ASO, réduisant au silence le gène, pénètre plus profondément dans le cerveau que d'autres méthodes, dure plus longtemps et est sans danger.

Nous avons attendu avec impatience des développements dans le domaine du silencage génique, et nous avons donc été très enthousiasmés de lire un nouvel article majeur sur cette recherche, publié dans le journal Neuron. Un groupe de chercheurs, dirigé par Don Cleveland de l'Université de Californie à San Diego, en collaboration avec les compagnies pharmaceutiques Isis, Genzyme et Novartis, a développé des **oligonucléotides antisens (ASOs)** pour la maladie de Huntington. Alors, qu'ont-ils fait et qu'ont-ils découvert ?

## Récapitulatif génétique



*Le silencage génique - réduire au silence le gène responsable de la maladie de Huntington - est une des approches les plus prometteuses sur laquelle les chercheurs travaillent.*

*Crédits graphiques: [www.biocomicals.com](http://www.biocomicals.com) by Alper Uzun, PhD*

Le gène de la maladie de Huntington fait seulement partie de l'une des 25 000 paires, environ, de gènes, constitués d'ADN, qui contiennent le code pour fabriquer des protéines, les blocs de construction des cellules qui composent nos corps. Il existe deux étapes entre le 'code' ADN et la protéine finie. Une de ces étapes implique l'**ARN messager** ou **ARNm**.

Le gène MH est le code qui, lorsqu'il est traduit, transforme l'ARNm en MH. C'est l'ARNm qui indique à une cellule comment fabriquer la protéine huntingtine. Les personnes atteintes de la maladie de Huntington ont une copie normale et une copie mutante du gène ; en conséquence, ils fabriquent également deux types d'ARNm différents.

Depuis que le gène MH a été identifié, il y a une vingtaine d'années, les scientifiques ont essayé de comprendre ce qu'il fait, comment il provoque les symptômes de la MH et comment le réduire efficacement au silence.

## Réduire au silence le gène

Il existe un certain nombre de méthodes possibles pour réduire au silence le gène MH. Celle la plus largement connue, peut-être, est l'**interférence ARN**, connue également sous ARNi ou parfois siRNA.

Une autre approche utilise une molécule légèrement différente, appelée **oligonucléotides antisens** ou **ASOs**.

Les ASOs sont, un peu, comme un croisement entre l'ADN et l'ARNm. Ils sont chimiquement similaires à l'ADN mais ils sont constitués d'un seul brin d'ARNm. Tout comme les autres médicaments de silençage génique, ils sont conçus pour coller à l'ARNm MH et indiquer à la cellule de détruire le gène, empêchant ainsi définitivement la protéine huntingtine anormale d'être fabriquée.

La théorie veut que si vous empêchez la protéine huntingtine anormale d'être fabriquée, vous empêchez ses effets néfastes sur les cellules, et par conséquent, vous réduisez ou retardez les symptômes.

Au cours des mois derniers, nous avons entendu de bonnes nouvelles issues de plusieurs groupes de travail sur les médicaments ARNi, mais jusqu'à présent, les chercheurs ASO n'avaient pas publié grand-chose. Cela vient de changer avec la dernière publication qui nous apporte une mise à jour sur leurs dernières années de travail intensif.

Des essais cliniques humains sur les ASOs ont déjà commencé dans d'autres maladies neurologiques, mais la situation dans le cadre de la MH a été ralentie par des questions sans réponse.

## Les effets des ASOs

Dans ces tout nouveaux travaux, un groupe intelligent de chercheurs a observé les effets de l'utilisation des ASOs chez trois modèles de souris MH différents, et chez un modèle de singe également (qui se rapproche le plus de l'homme en termes de modèles animaux), afin de tenter de comprendre les réponses à un certain nombre de questions différentes.

«Les ASOs traitent des parties du cerveau que d'autres techniques de silençage génique n'ont pas été en mesure de faire. »

Chez les singes, le médicament a été injecté dans le liquide céphalo-rachidien - une procédure beaucoup moins invasive que l'injection dans le cerveau, et qui serait préférable pour les patients humains.

### **1. Que se passe-t-il lorsque vous perfusez un ASO, et combien de temps cela dure ?**

Eh bien, ils ont perfusé les ASOs dans les ventricules cérébraux (espaces dans le cerveau remplis de fluide) pendant deux à trois semaines. Ceci a conduit à une baisse des taux de la protéine huntingtine anormale dans de nombreuses zones connues pour être importantes dans le cerveau, y compris le striatum, lequel est le plus évidemment affecté dans le cadre de la maladie de Huntington. Les ASOs ont été capables de se propager beaucoup plus profondément dans le cerveau que cela n'a été observé avec des médicaments ARNi.

Qui plus est, les taux sont demeurés faibles pendant une longue période - jusqu'à trois mois après l'arrêt de la perfusion.

### **2. Que s'est-il passé au niveau des symptômes ?**

Les chercheurs ont été en mesure de suivre de près les symptômes des modèles animaux en utilisant des tests qui mesurent les mouvements et le comportement. Les animaux traités avec des ASOs se sont améliorés par rapport à leurs homologues non traités. Encore mieux, l'amélioration a été maintenue pendant une longue période - et pas seulement tant que les taux de la protéine demeuraient faibles. Les symptômes étaient encore mieux quelques mois après que les taux de la protéine huntingtine anormale soient revenus à des niveaux de pré-traitement.

Ceci soutient l'idée que le cerveau pourrait avoir besoin seulement d'une petite aide pour l'aider à survivre aux effets du gène MH. Un imminent chercheur MH, Carl Johnson, a inventé le terme '**vacances huntingtin**' pour suggérer qu'une courte pause sans la protéine néfaste pourrait être juste ce qu'il faut pour faire pencher la balance en faveur d'un rétablissement.

### **3. Quel est le meilleur moment pour administrer le traitement ?**

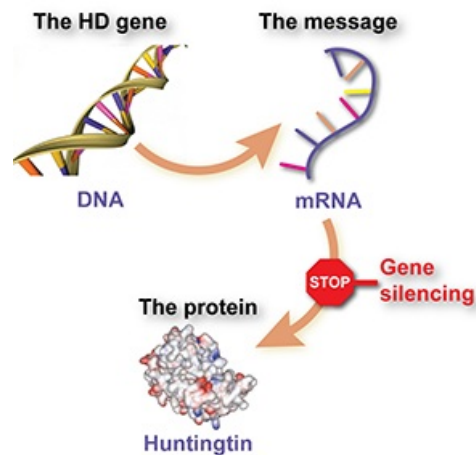
Cette étude suggère qu'un traitement précoce est probablement le meilleur.

Les symptômes moteurs chez un modèle murin particulier ont été améliorés aux termes d'un mois de traitement, et ont continué à s'améliorer jusqu'à ce que les souris MH soient identiques aux souris normales. Les symptômes comportementaux ont été restaurés au

bout de deux mois de traitement.

Lorsque des souris, plus âgées et ayant plus de symptômes, ont été traitées, leurs symptômes moteur et comportementaux ont été améliorés, mais ceci a pris plus de temps pour que les améliorations soient visibles, et elles n'ont pas récupéré autant que les souris plus jeunes et plus saines.

#### 4. Que se passe-t-il si vous bloquez l'ARNm MH 'normal' ?



*Dans cette étude, les médicaments ASO ont été utilisés pour taire le gène MH. Les médicaments se collent à la molécule messenger ARNm. La cellule supprime alors le message et la protéine n'est pas fabriquée.*

C'est une des principales questions qui nous empêche de commencer des essais dans le cadre de la maladie de Huntington. Nous savons que la protéine huntingtine est essentielle très tôt dans le développement, car les embryons de souris génétiquement modifiés pour ne pas produire de protéine huntingtine meurent avant qu'ils ne soient nés. Cesser la production à la fois de la protéine normale et anormale est-il sans danger chez les adultes ?

Grâce à ces travaux, et à ceux d'autres chercheurs en silencing génique, nous nous rapprochons d'une réponse. Stopper l'ARNm MH normal pendant un maximum de trois mois chez des singes en bonne santé a bien été toléré. Chez des modèles animaux MH, stopper à la fois l'ARNm normal et anormal n'a pas modifié la quantité de la récupération et n'a pas eu de mauvais effets.

La seule difficulté possible maintenant est que les humains peuvent être plus sensibles au fait d'avoir moins de huntingtine que n'importe quel animal chez qui nous avons pu tester les médicaments. Seul un essai avec des patients nous le dira avec certitude.

## Que de bonnes nouvelles

Nous avons maintenant la preuve que les ASOs traitent des parties du cerveau que d'autres techniques de silencing génique n'ont pas été en mesure d'atteindre. Non seulement cela, mais qu'une perfusion de courte durée avec des ASOs a été suffisante pour retarder la

progression des symptômes chez des modèles animaux de la maladie de Huntington. Puis que le renversement des symptômes dure plus longtemps que prévu, même après que les taux de la protéine huntingtine anormale soient revenus à la normale.

## Que se passe-t-il ensuite ?

Nous savons que les personnes qui sont porteuses du gène MH peuvent demeurer en parfaite santé pendant de longues années, malgré la production de la protéine huntingtine anormale depuis leur naissance.

Peut-être qu'un traitement ponctuel avec les ASOs, ou un traitement une fois par an, serait suffisant pour 'réinitialiser l'horloge de la maladie' en bloquant la production de la protéine huntingtine suffisamment longtemps pour permettre aux cellules de se débarrasser de l'accumulation. La prochaine étape de ce groupe de chercheurs sera d'examiner combien de temps une simple injection d'ASO durera.

Ces travaux suggèrent également qu'une perfusion dans le liquide céphalo-rachidien pourrait être suffisante pour les médicaments ASOs. Ce n'est pas une promenade de santé mais ceci est relativement plus simple par rapport au montage de tubes et de pompes pour injecter directement des médicaments dans le cerveau.

Nous avons également besoin de comprendre combien d'ASO seront nécessaires pour produire un effet chez l'homme, quand et combien de temps il devrait être administré, et être préparé pour des effets indésirables inattendus.

Mais il semble que nous nous rapprochons de plus en plus du stade des essais de silençage génique chez les personnes MH. Et avec plusieurs groupes de chercheurs différents, tous au bord des essais, et désireux d'être le premier à tester leur médicament chez les patients, c'est vraiment un moment passionnant pour le silençage génique dans le cadre de la MH.

---

*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 des gènes, lors de la fabrication des protéines.

---

© HDBuzz 2011-2021. 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://hdbuzz.net)

Cré le 19 septembre 2021 — Téléchargé à partir de <https://fr.hdbuzz.net/087>

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.