

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

## Un médicament de silençage génique sûr pour les patients SLA ... menant à des essais MH.



Médicament de silençage génique injecté dans le liquide cérébro-spinal des patients SLA s'avère sûr. Bonne nouvelle !

Par Joseph Ochaba le 17 juillet 2013

Edité par Dr Ed Wild; Traduit par Michelle Delabye & Dominique Czaplinski

Initialement publié le 29 juin 2013

*Les médicaments de silençage génique, lesquels intimement aux cellules de stopper la fabrication de la protéine huntingtine nocive, sont parmi les meilleures approches en cours d'élaboration pour combattre la maladie de Huntington. Un essai humain dans le cadre d'une maladie du motoneurone, utilisant les médicaments de silençage génique 'ASO', vient juste de montrer que les médicaments et la méthode d'administration sont sûrs, accélérant les plans pour obtenir des essais cliniques de ces médicaments dans le cadre de la MH.*

### Le silence du gène est d'or

Les protéines anormales ou mutantes sont la cause de nombreuses maladies du cerveau, en ce compris la maladie de Huntington. Les traitements par 'silençage génique' sont des médicaments conçus aux fins d'intimer aux cellules l'arrêt de la fabrication d'une protéine nocive particulière. Un gène est une recette pour une protéine, mais les cellules fabriquent une 'copie de travail' du gène, contenant des instructions qui sont lues plusieurs fois pour construire la protéine plusieurs fois. Les médicaments de silençage génique sont soigneusement conçus pour s'attacher à la molécule messager d'une protéine choisie, de sorte qu'elle ne puisse être lue et soit fabriquée en moindre quantité.

Les médicaments de silençage génique sont probablement la meilleure approche actuellement en étude pour combattre la MH. Beaucoup de médicaments de silençage génique ont connu un grand succès sur les modèles animaux de la MH. Il existe différents 'arômes' de médicaments de silençage génique utilisant différentes structures chimiques et méthodes d'administration du médicament à l'intérieur du cerveau.

Cet article concerne un essai clinique portant sur les *oligonucléotides antisens* ou ASOs. Les ASOs sont un 'arôme' particulier du silençage génique ayant la capacité de très bien se propager à travers le système nerveux lorsqu'ils



Cet essai de silençage génique a impliqué des patients atteints de la SLA, également connue sous maladie du motoneurone et maladie de Lou Gehrig, d'après le

sont injectés dans le liquide céphalo-rachidien, et sont capables de traverser notre 'poste de douane' du cerveau, connu sous le nom de *barrière sang-cerveau* – un problème majeur rencontré par les scientifiques dans le développement de médicaments pour les maladies du cerveau.

célèbre joueur de baseball ayant eu la maladie. Le physicien Stephen Hawking, ici flottant en apesanteur, a également la SLA.

## Qui est Lou ?

Les patients de cet essai souffrent d'une maladie qui porte trois noms – sclérose latérale amyotrophique (*SLA*), maladie du motoneurone et maladie de Lou Gehrig. Gehrig était un célèbre joueur de baseball atteint de cette maladie affectant les cellules nerveuses dans le cerveau et la moelle épinière, aboutissant finalement à la paralysie et au décès.

Dans le cadre de la maladie de Huntington, tous les patients ont la même mutation génétique dans le gène responsable pour la fabrication de la protéine huntingtine. Dans le cadre de la SLA, seul un faible pourcentage de patients a une mutation génétique connue. Environ 2% ont une mutation particulière dans une protéine appelée superoxyde dismutase 1 (*SOD1*) qui provoque une forme familiale ou héréditaire de la maladie.

Alors que des travaux sont en cours aux fins de développer des médicaments de silençage génique ASO dans le cadre de la maladie de Huntington, le tout premier essai humain portant sur les ASOs, pour traiter une maladie du système nerveux, vient d'être terminé dans le cadre de la SLA. L'essai est issu d'une collaboration entre les chercheurs du Washington University School of Medicine, du Massachusetts General Hospital, de l'Université Johns Hopkins et du Methodist Neurological Institute et d'un partenariat avec la compagnie Isis Pharmaceuticals. Les résultats ont récemment été publiés dans le journal *Lancet Neurology*.

Les chercheurs ont commencé à tester le profil d'innocuité des ASOs expérimentaux, visant à réduire au silence le gène SOD1. Tous les patients avaient été testés génétiquement et présentaient des mutations dans le SOD1, provoquant la SLA. Pour la première fois, des ASOs ont été injectés directement dans le liquide, où baignent le cerveau et la moelle épinière, appelé le liquide céphalo-rachidien.

## Comment ont-ils fait ?

Cet essai clinique a enrôlé vingt et un patients SLA en quatre groupes différents. Au sein de chaque groupe, quelques patients ont reçu un 'placebo' inactif, tandis que d'autres ont reçu le médicament actif. La dose de médicament était différente pour chacun des groupes. Une petite pompe électronique a été placée chirurgicalement sous la peau et a délivré, en continu dans le liquide céphalo-rachidien, lentement à travers un cathéter, de petites quantités de médicament. Vous pouvez penser que cela est



Les ASOs sont un 'arôme' particulier du silençage génique ayant la capacité de très bien se propager à travers le système nerveux lorsqu'ils sont injectés dans le liquide céphalo-rachidien;

semblable à la péridurale que peuvent avoir les femmes pendant l'accouchement, mais qui dure beaucoup plus longtemps.



## **La sécurité d'abord !**

Une chose importante à noter : l'objectif de cette étude clinique n'a pas été de voir si ce médicament ASO permettait de guérir de la SLA, mais plutôt de contrôler l'innocuité et la tolérabilité d'une dose unique du ASO de la compagnie Isis, qui réduit le taux de la protéine SOD1. En outre, les chercheurs ont voulu vérifier si le médicament avait traversé avec succès le système de point de contrôle du cerveau, en utilisant l'administration par pompe. Après l'essai, les chercheurs ont conclu que le profil d'innocuité était très bon. Aucun des participants à l'étude n'a connu de problèmes graves d'innocuité ou de tolérabilité liés à la procédure ou l'injection du test ASO. Un des effets secondaires, que la plupart des patients ont rapporté, était des maux de tête temporaires ou douleurs lombaires après la procédure d'administration du médicament et de collecte du liquide céphalo-rachidien, ce qui était probablement dû à la procédure elle-même, plutôt qu'au médicament. En plus d'examiner le profil d'innocuité du médicament après les injections, les chercheurs ont prélevé des échantillons afin de vérifier que le médicament de silençage avait circulé dans le liquide céphalo-rachidien des patients, qu'il avait augmenté après le traitement et qu'il avait été ensuite rapidement éliminé par le corps – tout ceci a été confirmé.

## **Ont-ils atteint l'objectif ?**

Puisque l'objectif du médicament ASO est de réduire les taux de la protéine SOD1, il semble raisonnable de se demander si le médicament l'a atteint ou non. Cependant rappelez-vous, c'était un essai d'innocuité pour savoir si l'administration du ASO dans le système nerveux est dangereux. Les chercheurs ne s'attendaient pas vraiment à ce que leur traitement, prévu à de faibles doses sur une courte durée, puisse modifier les taux de protéine SOD1 mutante. Ils ont analysé les taux de la protéine SOD1 dans le liquide céphalo-rachidien mais n'ont constaté aucun changement. Toutes les doses de médicaments étaient faibles, et des doses plus élevées seront probablement nécessaires dans les études futures pour effectivement 'réduire au silence' la protéine toxique.

## **Plus d'indices**

Les chercheurs ont pu examiner les taux de SOD1 dans la moelle épinière de l'un des participants à l'étude, décédé de la SLA quelques mois après le traitement. Ils ont constaté que lorsqu'ils ont comparé les tissus de ce patient à ceux d'autres patients, ses taux de protéine SOD1 étaient à l'extrémité inférieure de la fourchette normale. En outre, un peu du médicament ASO était détectable dans la moelle épinière de ce patient. Ceci suggère que les médicaments ASO peuvent être en mesure de rester pour une durée assez longue.

## **Quelle est la prochaine étape ?**

Dans le cadre de cet essai, le médicament ASO a été développé et fabriqué par la compagnie Isis Pharmaceuticals. Une partie de leur succès découle des modifications chimiques intelligentes qu'ils ont apporté à leurs ASOs pour les faire durer plus longtemps dans le corps et bien les adhérer à leurs objectifs. La compagnie s'emploie à concevoir des ASOs pour traiter plusieurs maladies, en ce y compris la maladie de Huntington. Dans le cadre de la SLA, pour le silençage de SOD1, ils envisagent de modifier chimiquement les ASOs avant de recommencer des essais d'innocuité et de traitement, probablement avec des doses plus élevées et des durées de traitement plus longues.

Comme la dose augmente, ils vont s'assurer que le traitement ne cause aucun dommage nuisible au cerveau ou ne cause d'autres effets secondaires dans la mesure où il diminue les taux de protéines SOD1.

## Qu'en est-il pour la maladie de Huntington ?

Toute bonne nouvelle au sujet du silençage génique est, à juste titre, reçue avec impatience par les membres familiaux MH. Mais, il est important de rappeler que le médicament utilisé dans le cadre de cet essai ne fonctionnerait pas dans le cadre de la MH car il cible la protéine SOD1 et non la protéine huntingtine mutante. Des médicaments pour la maladie de Huntington devront être développés séparément et soumis à des tests de sécurité qui leur sont propres.

Il est également important de noter que le petit nombre de participants à cet essai limite les conclusions portant sur l'innocuité, même sur ce médicament ASO particulier pour la maladie du motoneurone. Des événements rares ou des effets secondaires pourraient ne pas apparaître dans un si petit groupe.

Ainsi que nous l'indiquions au mois d'avril, la compagnie Isis Pharmaceuticals a récemment conclu un énorme accord de 30 millions de dollars avec la compagnie pharmaceutique Roche, aux fins de travailler ensemble pour obtenir leurs ASOs réduisant au silence la huntingtine dans des essais cliniques pour la MH. Isis a réalisé avec succès une étude d'innocuité chez les primates, portant sur un médicament ASO de silençage du gène huntingtin – une étape importante sur la voie de l'obtention d'un médicament approuvé pour des essais humains. Actuellement, Isis est encore en train de roder ses médicaments pour la MH et de décider lequel est le meilleur pour le tester dans des essais cliniques humains.

Ainsi, les résultats encourageants de cette étude chez les patients SLA fournissent de précieuses informations qui permettraient de préparer des essais portant sur le silençage du gène huntingtin par l'intermédiaire d'ASO, actuellement prévus pour les patients MH dans un proche avenir.



## 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.

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

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

**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.

**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.

---

© 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 26 avril 2018 — Téléchargé à partir de <https://fr.hdbuzz.net/131>