Conférence Thérapeutique sur la maladie de Huntington 2016- Jour 2

Stratégies pour se débarrasser de la protéine de Huntingtine et mise au point études cliniques: Conférence, Jour 2.

Par Dr Jeff Carroll | **2 mars 2016** | **Edité par Professor Ed Wild**

Traduit par Laura Paermentier | **Initialement publié le 25 février 2016**

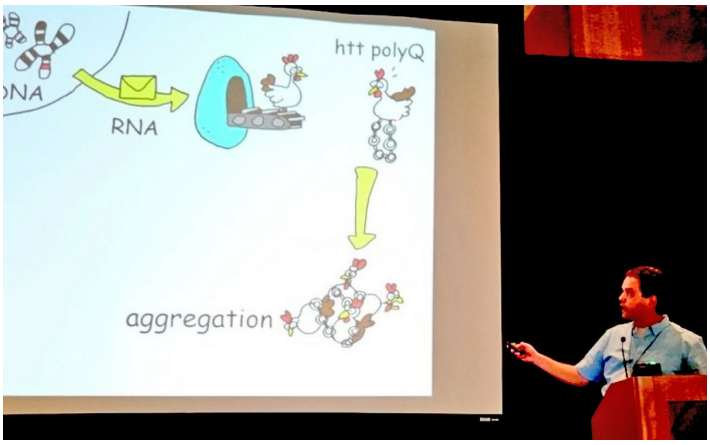
Après une journée scientifique intéressante hier, le deuxième jour de la conférence se concentre sur les stratégies pour se débarrasser de la protéine toxique mutante Huntingtine, mais aussi sur les derniers développements excitants de recherche clinique actuelle et future.

mercredi matin - les stratégies pour réduire les taux de protéine Huntingtine.

Réduire les quantités de protéine Huntingtine, ou le “silençage génique” est peut-être l'approche thérapeutique la plus excitante à l'heure actuelle.Comme chaque cas de MH est dû au gène de Huntingtin, hérité d'un de ses parents, essayer de se débarasser de ce gène est en effet une idee plutôt attirante! Nous avons déja souvent mentioné le silençage génique sur notre site -vous pouvez retrouver cette information ici, si vous n'êtes pas encore au courant.

Ignacio Munoz-Sanjuan fait le résumé des efforts de CHDI pour developper des “biomarqueurs” utiles aux études de silençage génique. Un “biomarqueur” est une sorte de test de laboratoire que l'on peut faire, dans ce cas ci, pour voir si un traitement experimental fait vraiment ce qu'il est supposé faire. Le but du silençage génique est de réduire les quantités de protéine produites à partir du gène de Huntingtin. Dans un laboratoire, mesurer l'effet d'un traitement par silençage génique sur la quantité de protéine mutante toxique produite est assez facile.Par contre, c'est toute autre chose quand on commence à traiter des patients humains, et il est beaucoup plus difficile de mesurer cet effet dans le tissu le plus important à traiter -le cerveau. Munoz-Sanjuan utilise des techniques d'imagerie non invasives pour étudier la santé du cerveau. Ces techniques utilisées sur des souris traitées par silençage génique montrent des ameliorations, sans qu'aucune neurochirurgie ne soit nécessaire ! Ces résultats de laboratoire (sur des souris) sont à présent plus profondement explorés chez des patients atteints de la MH - dans

l'espoir qu'ils valideront de futures recherches sur le silençage génique. A part les techniques d'imagerie, on peut aussi essayer de mesurer les quantités de protéine huntingtine dans le cerveau de facon directe: en effet, dernièrement, plusieurs groupes de recherche ont developpés des outils pour mesurer les quantités de protéine Huntingtine dans le liquide cérébral. Ces outils sont déjà utilisés à l'heure actuelle dans des études de silençage génique !



Eric Reitz a utilisé a ses propres dessins de poules pour expliquer son travail sur le traitement des déchets cellulaires dans la MH.

Pavlina Konstantinova est directrice des technologies émergentes a uniQure, une companie qui s'intéresse au développement du silençage génique. UniQure utilise des minuscules virus pour transporter dans les cellules un petit morceau d'ADN qui va à son tour instruire les cellules à produire moins de protéine Huntingtine.HDBUzz a déjà parlé de techniques fort similaires à celle-ci, pour délivrer un virus dans le cerveau.Pour l'instant, UniQure teste leur virus de silençage génique sur des souris MH en collaboration avec des chercheurs Huntington.UniQure essaye aussi de comprendre,en se basant sur des études de longue duree sur des souris MH,si reduire les quantités de gène de Huntingtin est sans danger à long terme.

La dernière présentation de ce matin est celle de **Jodi McBride** qui étudie le silençage génique à la fois sur les souris et les singes. Il est en effet important d'aussi étudier des animaux plus larges comme les singes, dont le cerveau est aussi plus complexe et volumineux, comme le cerveau humain. Traiter des souris est facile! McBride se pose une question capitale dans ce domaine de silençage génique : dans quelle mesure est-il sûr de réduire les niveaux de proteine Huntingtine? McBride et son équipe se concentrent sur le silençage génique chez des singes pour vérifier si ce traitement provoque des effets secondaires (toxiques). McBride utilise aussi un nouveau scanner cérébral qui permet aux neurochirurgiens d'infuser un virus de thérapie génétique de façon très précise. McBride est aussi en train de développer un modèle simien (singe) ayant la MH, en introduisant des gènes mutants de Huntington dans le cerveau de ces singes au moyen de virus.

Ensuite, **Feng Zhang** nous rejoint par vidéoconference pour nous parler de ce sujet très à la mode qu'est 'l'édition génomique'. Jusqu'à present, les scientifiques pensaient tous que l'ADN dont nous héritons à la naissance est définitif and inchangeable, mais de nouvelles technologies ont démontre qu'il est possible d'éditer cet ADN. Zhang a mené un programme de recherche terriblement innovante en utilisant l'outil d'édition génomique le plus courant, appelé **CRISPR/Cas9**. Nous avons déjà parlé de cette technique sur HDBuzz auparavant. Ce système CRISPR/Cas9 provient en fait des bactéries qui l'utilisent pour se défendre contre les virus. En utilisant ce système, des chercheurs ont réussi a modifier des morceaux spécifiques d'ADN dans différentes sortes de cellules, notamment des cellules humaines. Zhang décrit l'inventaire énorme de modifications de cet outil CRISPR/Cas9 que les scientifiques ont créées pour arriver à faire des changements génétiques bien spécifiques. L'équipe de Zhang essaye en ce moment d'améliorer et raffiner le système CRISPR/Cas9 afin qu'il ne cause dans l'ADN que les changements réellement desirés. Si vous mettez sur pied un système qui peut modifier l'ADN, vous avez intérêt à être certain que ce système va suivre vos instructions !

David Rubinsztein de l'université de Cambridge étudie l'autophagie -un de ces mécanismes de traitement de déchets dans les cellules. On observe dans la MH une accumulation de déchets cellulaires, et améliorer le procédé de traitement de ces déchets semble être bénéfique, comme l'ont montré certains traitements testés sur des souris MH. Cependant, ces traitements avaient aussi des effets secondaires néfastes. Il faut donc trouver de nouveaux traitements plus sûr. L'équipe de Rubinsztein a réussi à identifier de nouvelles routes d'activation du système d'autophagie qu'ils sont en train d'étudier. Ils essayent aussi de mieux comprendre les relations entre l'autophagie et le mouvement de produits ou substances autour des cellules. Des mutations génétiques affectant ce traffic cellulaire peuvent être impliquées dans certains cas de maladie de Parkinson ou maladie d'Alzeihmer.

Eric Reits de l'université d'Amsterdam est intéressé par un autre système de traitement de déchets cellulaires - le protéosome. Le protéosome est un peu comme un broyeur de végétaux dans les cellules, il s'alimente de tout ce dont la cellule n'a pas besoin et le découpe en tout petits morceaux. Reits a mis au point un nouvelle technique qui permet de mieux voir quelles protéines sont identifiées pour le broyage par le protéosome. Les protéosomes peuvent aussi nous aider à nous débarrasser de la protéine mutante Huntingtine, mais il semble qu'ils soient moins efficaces dans les parties du cerveau qui sont les plus affectées par la MH. Peut-on stimuler ces proteosomes afin qu'ils se débarrassent de la protéine mutante Huntingtine? Vous pouvez être certain qu'il travaille sur la question !

> **«Le conseil de sécurite nous a donné le feu vert pour tester une dose plus élevée". Ceci signifie donc que nous n'avons aucun doute quant à la sécurite des participants dans ce premier groupe. »**

mercredi apres-midi : les dernières

nouvelles au sujet des études cliniques.

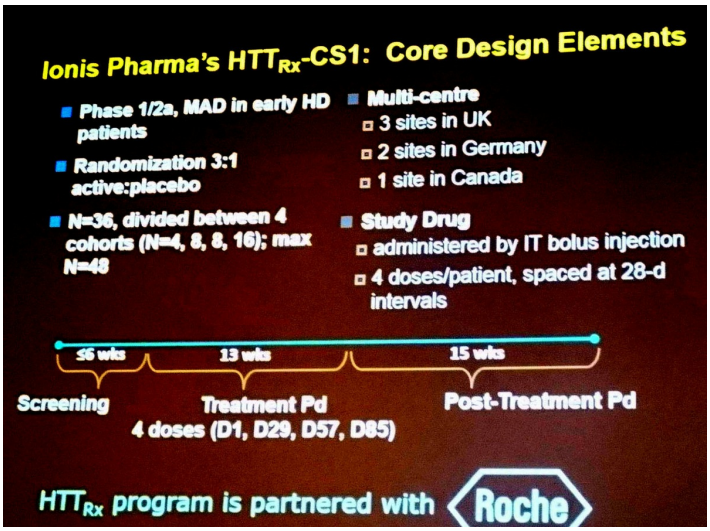
Cet après-midi, nous assistons à une présentation éclair par les companies pharmaceutiques qui menent pour le moment des études de recherche clinique.**Neal Simon**(Azevan Pharmaceuticals), nous parle de leur programme de recherche appelé STAR, qui teste l'effet d'un nouveau medicament sur le symptôme d'irritabilité chez des patients MH. Leur première étude qui devrait débuter à la fin du mois de mars/debut avril, est conçue pour étudier les risques de ce médicament. Après avoir établi si ce traitement est sans danger, Azevan se penchera sur la question de son efficacité sur l'irritabilité chez les patients atteints de la MH. **Marielle Delnomdedieu** (Pfizer) fait le tour de leur 4 études cliniques actuelles dans la MH. Le médicament teste fonctionne en bloquant l'activité d'une enzyme cérébrale appelée “PDE-10” -nous avons couvert ce sujet sur HDBuzz. Pfizer a deja demontré que ce médicament est sûr et bien toléré chez des patients MH. Le programme Amaryllis, qui étudie l'effet de ce médicament sur les symptômes de la MH, a recruité 91% de patients nécessaires. En parallèle, Pfizer organise aussi d'autres études avec des patients MH pour établir si ce traitement améliore la fonction de circuits cérébraux importants.

John Leonard (Vaccinex) nous parle de leur étude clinique SIGNAL. Dans cette étude, les participants sont divisés en deux groupes, ‘cohorte A’ et ‘cohorte B’; le premier groupe a deja été entierement recrutés (36 patients). Recrutement dans le second groupe a commencé, avec pour comme but de voir le dernier participant pour sa dernière visite en septembre 2017.

Sarah Tabrizi, University College de Londres, est la dernière à nous présenter son étude clinique. Elle nous parle de l'étude HTTRx-CS1, une étude de silençage génique qu'elle dirige avec Roche et Ionis. Cette étude se concentre sur les “oligonucleotides antisense”(ASOs), ces molécules qui réduisent les niveaux de protéine Huntingtine, et cherche à comprendre dans quelle mesure ces ASOs sont nuisibles ou non. Comme ces ASOs ne savent pas arriver par eux-mêmes dans le cerveau, ils doivent être transportés dans le cerveau via une infusion dans le liquide cephalorachidien. Ces infusions ont lieu toutes les 4 semaines, au moyen d'une très fine aiguille. Tabrizi partage des résultats d'études sur les singes qui ont été traités de la même facon que les patients humains. Un traitement par ASO entraine une forte réduction du niveau de protéine Huntingtine dans le cerveau. Tabrizi dit “le conseil de sécurite nous a donné le feu vert pour tester une dose plus élevée”. Ceci signifie donc que nous n'avons aucun doute quant a la sécurite des participants dans ce premier groupe. Les choses avancent tres vite ! Tabrizi nous dit encore" l'étude devrait être terminée en septembre 2017", et elle conclut par “le vrai héros de la recherche contre la MH, c'est le patient et sa famille qui consacrent leur propre temps”.

La derniere présentation de la journée est tenue par Marcus Munafo (universite de Bristol), qui suggère de nouvelles facons de rendre la science plus fiable, avec moins de faux departs.

Quelle après-midi excitante ! Une quantité colossale de travail a été abattue dans les cliniques de par le monde, pour mettre en pratique toute la science de base dont on a parlé hier.



Sarah Tabrizi a presenté une mise au point sur l'étude clinique de silençage génique - en voici le concept.

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

GLOSSAIRE

Maladie de Parkinson Une maladie neurodégénérative qui, comme la MH, implique des problèmes de coordination motrice

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

thérapeutique traitements

efficacité Une mesure pour savoir si un traitement fonctionne ou pas

cohorte un groupe de participants dans une étude de recherche clinique

CRISPR Un système pour éditer l'ADN de facon precise.

PDE-10 une protéine du cerveau qui peut etre à la fois une bonne cible thérapeutique et un biomarqueur dans la MH. On trouve PDE10 presque exclusivement dans les parties du cerveau où les cellules cérébrales meurent dans la MH.

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 2011-2024. 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
Cré le 14 janvier 2024 — Téléchargé à partir de https://fr.hdbuzz.net/213

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.