

L'ÈRE DES TRAITEMENTS GÉNÉTIQUES ET PROTÉINIQUES

EST OUVERTE

De gauche à droite : Stuart Elborn, Jack Riordan, Claude Férec, Lap-Chee Tsui, Batsheva Kerem

20 ans après la découverte du gène, le traitement de l'origine de la maladie est aujourd'hui envisageable. La thérapie génique reste l'idéal du traitement de la mucoviscidose et les études se poursuivent, notamment sur la mise au point de vecteurs synthétiques. En parallèle, la connaissance concernant la structure et le fonctionnement de la protéine CFTR s'est considérablement enrichie et affinée, à l'origine de recherches et d'essais cliniques porteurs d'espoirs.

La grande chasse aux mutations CFTR

En 1989, les découvreurs du gène et de la protéine CFTR avaient travaillé sur la mutation la plus fréquente, la délétion F508. Depuis, les chercheurs ont découvert 1 604 mutations aux fréquences et aux répartitions très variables au sein des populations humaines, et l'on en découvre d'autres toutes les semaines. Plus de 90 % d'entre elles sont représentées en Europe, parfois plusieurs dans le gène CFTR d'un même individu. Une équipe nationale française a révélé l'hétérogénéité génétique des nouveau-nés dépistés

depuis 2002 : 190 mutations et 260 génotypes sur 987 enfants. Une équipe belge montre que chez 212 patients diagnostiqués, tous ceux qui présentent une forme typique de mucoviscidose ont deux mutations, et que 10 patients avec un tableau atypique et peu sévère n'ont aucune mutation du gène. L'expression de la mucoviscidose n'est donc pas unique, il y a autant d'expressions de la maladie qu'il y a de patients. Pour de nombreux chercheurs comme Batsheva Kerem, on s'achemine vers un traitement personnalisé des patients.

Thérapie génique : des résultats attendus à l'automne

La thérapie génique reste l'idéal du traitement de la mucoviscidose. Le Cystic Fibrosis Trust anglais y consacre la majorité de ses fonds depuis 10 ans. Le Consortium britannique de thérapie génique de la mucoviscidose dirigé par le Pr Eric Alton¹ (Londres) a fabriqué un gène synthétique appelé pGM169. Ce gène en boucle² est en cours de test (étude de tolérance) en inhalation chez 27 patients ; il semble bien toléré, même s'il faut noter une inflammation locale de type asthmatique. Les résultats de cet essai seront présentés en octobre. En cas de succès, une étude majeure pourrait être lancée début 2010 sur une centaine de patients pendant un an, afin de tester l'efficacité de la formulation choisie.

Les Anglais sont-ils seuls à travailler la thérapie génique ? Non, les chercheurs français ne sont pas en reste.

1. Lire page 23.

2. Un plasmide.



Pr Eric Alton, coordinateur du Consortium britannique de thérapie génique de la mucoviscidose (UK CF Gene Therapy Consortium)³

Lors de votre communication, vous avez très humoristiquement décrit les péripéties de vos essais cliniques en thérapie génique mais vous n'avez pas donné de résultats.

Pourquoi ?

Je n'ai tout simplement pas ces résultats. L'étude préliminaire qui consiste à mesurer la variabilité spontanée des marqueurs de la maladie (VEMS, état pulmonaire au scanner, etc.) a inclus 160 patients, c'est un travail

très long qui n'est pas terminé. Les données ne sont pas encore présentables.

L'étude pilote de sécurité/efficacité de notre vecteur plasmidique⁴ est en cours. Nous avons inclus pour l'instant 3 patients. Un quatrième est attendu cette semaine. Il nous en faut encore 24. Je pourrai vous en reparler seulement en octobre.

Quant à l'essai multidose qui inclut 100 patients, il est à son tout début et dépend bien sûr de l'avancement des deux autres protocoles.

Avez-vous des doutes aujourd'hui sur le choix radical que vous avez fait mettant toute la puissance financière et scientifique de l'association Mucoviscidose anglaise⁵ dans la thérapie génique ?

Aucun. Je suis sûr que la thérapie génique est

LE traitement de la mucoviscidose. Et cela fait 20 ans que je me confronte à la maladie en tant que pneumologue.

En outre, nous n'avons pas les moyens d'être compétitif, partout. Les États-Unis avancent très vite en thérapie de la protéine. Voyez les résultats des molécules Vertex. C'est donc aussi un choix stratégique pour rester les meilleurs dans notre domaine.

PROPOS RECUEILLIS PAR
LE DR SOPHIE DUMÉRY

POUR EN SAVOIR PLUS
SUR LE CONSORTIUM BRITANNIQUE :

➔ www1.imperial.ac.uk/medicine/about/divisions/nhli/respiration/popgenetics/

Soutenue par Vaincre la Mucoviscidose, l'équipe du Pr Pierre Boulanger (virologue, CNRS, Lyon et membre du comité stratégique de la recherche (CSR) de Vaincre la Mucoviscidose) a suscité l'intérêt au congrès. Gaëlle Gonzalez a présenté les premiers résultats de sa thèse débutante : un vecteur viral chimérique (fabriqué en assemblant des parties virales et non virales) qui combine les avantages des virus sans en avoir les inconvénients ; en particulier, il n'entre pas dans le génome cellulaire et ne peut donc pas le « cancériser ». « Attention, s'empresse de dire Pierre Boulanger, ce vecteur est d'abord un outil de laboratoire ; sa toxicité est trop impor-

tante pour s'en servir autrement que dans des cultures de cellules. Cependant, il marque un pas décisif dans l'élaboration de vecteurs viraux très contagieux et durables dans les cellules qui seraient traitées. »

Le développement de ce vecteur est un projet énorme, qui implique des collaborations françaises et américaines durant 3 ans au minimum. Il est sur les rails.

Thérapies de la protéine : plusieurs molécules à suivre

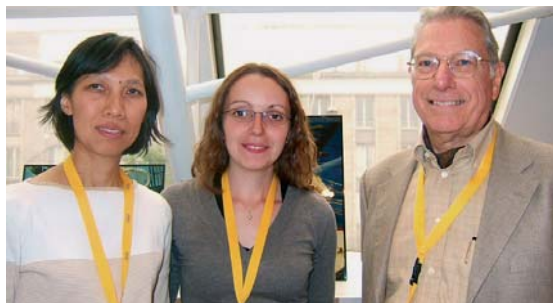
Le pipeline des thérapies visant les différentes étapes déficientes de CFTR chez les patients est bondé : les suggestions se multiplient.

Sont sur les rangs des produits familiers, par exemple le curcumin et les analogues du Sildénafil (Viagra)... Cependant, les résultats attendus concernant le correcteur miglustat tardent à être communiqués⁶ par Actelion.

La société Vertex qui fabrique le correcteur Vx-809 et l'activateur Vx-770⁷ est restée très prudente. Preston Campbell, directeur médical de la fondation mucoviscidose américaine (CFF), a bien voulu

rassurer ses interlocuteurs en insistant sur l'importance des améliorations constatées jusqu'à présent avec le Vx-770 (voir p.24). La correction du test de la sueur semble totale : les patients retrouvent des valeurs normales de chlore. La correction de la fonction pulmonaire est moindre. Plus encourageant pour le Dr Campbell, l'association du Vx-770 (phase 3 débutée pour cet activateur) et du Vx-809 (correcteur en phase 2) provoque une restauration cellulaire fonctionnelle *in vitro* de 35 %. Cela laisse espérer de bons résultats chez les patients : « Ce serait un atout dans notre manche », dit-il.

Les thérapies de la protéine qui tentent d'augmenter la quantité de CFTR normale dans les cellules sont plus faciles à réaliser lors de mutations de classe V, bien que celles-ci ne soient pas très répandues



Le Pr Pierre Boulanger et son équipe

3. Regroupe les trois centres britanniques d'Edinburgh, Oxford Universities et Londres et environ 80 collaborateurs médecins et chercheurs).

4. ADN circulaire court qui reste dans le cytoplasme cellulaire et non dans le noyau.

5. CF Trust.

6. Lire p.7.

7. Lire p.24.

REPÈRES

LES DIFFÉRENTES CLASSES DE MUTATION CFTR

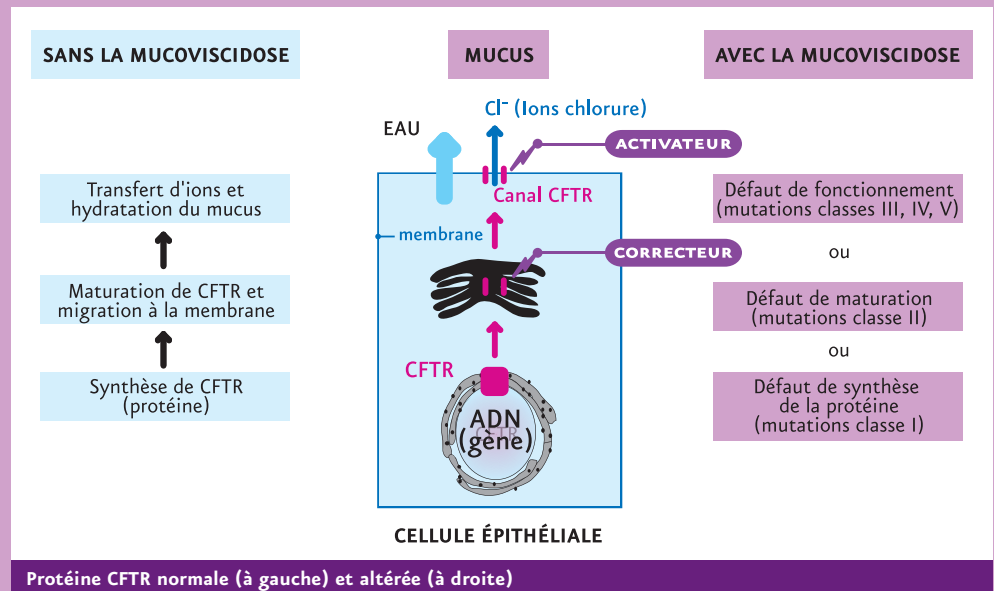
La classe I : La protéine n'est pas synthétisée du tout. Il n'y a pas de transcription à partir de l'ADN (comprend les mutations dites « stop »). On y trouve en particulier toutes les mutations dont le nom se termine par X : G542X, Y122X...

La classe II : La protéine se construit mal, elle sort du circuit normal de maturation pour être détruite rapidement, par exemple deltaF508, N1303K...

La classe III : La protéine est en position membranaire mais ne s'ouvre pas lorsqu'elle est stimulée en conditions habituelles. Par exemple, G551D...

La classe IV : Le canal membranaire ne fonctionne pas bien, le chlore n'y passe pas même quand il est ouvert. Par exemple, R117H...

La classe V : L'ARN messager CFTR est instable, de sorte que la quantité de protéine produite est insuffisante mais sa qualité est normale. Par exemple, 2789+5G->A



ÉTUDE CLINIQUE DE PHASE 3 LANCÉE POUR LE Vx-770 (activateur)

Vertex Pharmaceuticals vient d'annoncer le lancement d'un programme clinique pour l'étude de l'activateur Vx-770 dans le cadre de la mucoviscidose. Ce programme comporte 3 études cliniques, qui démarreront parallèlement en 2009 :


- > une étude clinique de phase III impliquant 80 patients de plus de 12 ans et portant au moins une copie de la mutation G551D. L'étude durera 48 semaines, au cours desquelles les patients recevront soit un placebo, soit le Vx-770 (une prise orale deux fois par jour). Le critère principal mesuré sera l'effet du Vx-770 sur le VEMS ;
- > une deuxième étude mobilisera des patients âgés de 6 à 11 ans et portant au moins une copie de la mutation G551D. L'objectif de cette étude est de collecter des informations concernant la pharmacocinétique du Vx-770 chez ces jeunes patients (une seule dose, 10 patients), puis dans un second temps de mesurer son effet sur le VEMS (30 patients, 48 semaines, placebo ou Vx-770 deux fois par jour) ;

> une troisième étude mobilisera environ 120 patients de plus de 12 ans et homozygotes pour la mutation deltaF508. Pendant 16 semaines, les patients recevront soit un placebo, soit le Vx-770 deux fois par jour. L'effet du Vx-770 sur le VEMS sera évalué. D'autres paramètres que le VEMS seront mesurés au cours de ces études, notamment l'effet du Vx-770 sur la concentration de chlore dans la sueur. Ces études seront menées dans environ 110 centres cliniques en Amérique du Nord, en Europe, et en Australie.

ÉTUDE DE PHASE 2 A POUR LE Vx-809 (correcteur agissant sur les mutations deltaF508)

Dernier arrivé, le Vx-809 est un correcteur entré en phase clinique 2a chez 90 patients de 18 ans et plus, homozygotes deltaF508. Les résultats sont attendus pour mars 2010. Il s'agit après le Miglustat, d'un deuxième essai majeur de molécule correctrice de CFTR.

POUR EN SAVOIR PLUS :

 www.vpharm.com