

PERSPECTIVES DE NOUVELLES THERAPIES DE LA MUCOVISCIDOSE

Alan S. Verkman, M.D., Ph.D.

Professeur de Médecine et de Physiologie

Directeur du Cystic Fibrosis Research Program

University of California, San Francisco USA

Le perfectionnement des thérapies de la mucoviscidose au cours des cinquante dernières années a considérablement amélioré la qualité de vie des malades et réduit les symptômes de la maladie. Il existe plusieurs raisons d'espérer que, dans un proche avenir, d'autres avancées seront réalisées dans l'optique de garantir une espérance de vie normale à la majorité des personnes atteintes de la mucoviscidose.

Il est nécessaire d'envisager trois catégories de thérapies de la mucoviscidose, à savoir:

- les thérapies visant à traiter les symptômes de la maladie;
- les thérapies visant à traiter les causes profondes des maladies respiratoires fibro-kystiques;
- les thérapies visant à traiter le défaut sous-jacent du gène CFTR responsable de la mucoviscidose lorsque sa protéine est défectueuse.

Les *thérapies visant à traiter les symptômes de la maladie* sont actuellement administrées dans les cliniques à travers le monde. Pour ne citer que quelques exemples, les antibiotiques traitent l'infection, le Pulmozyme (une DNase recombinée) traite le mucus visqueux des poumons, les agents anti-inflammatoires traitent l'inflammation des poumons. Plusieurs nouvelles thérapies 'fondées sur les symptômes' sont en cours d'élaboration.

Pour que les thérapies visant à traiter les causes profondes des maladies respiratoires fibro-kystiques soient efficaces, il est indispensable de mieux comprendre l'évolution de ces maladies causées par la mucoviscidose.

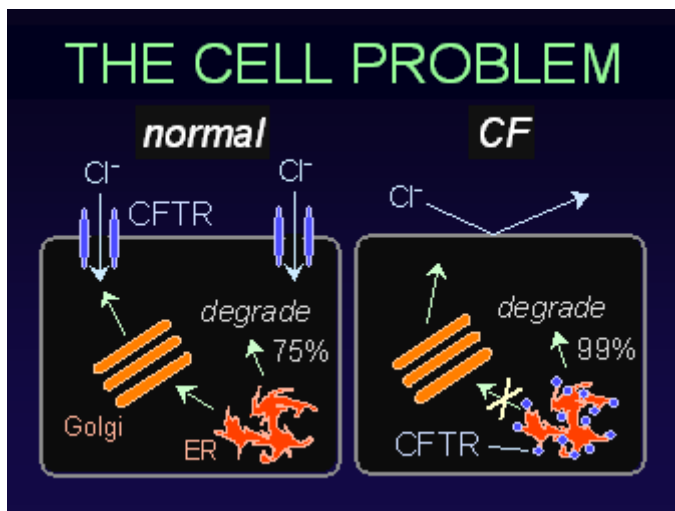
Pour mettre au point des *thérapies visant à traiter les causes profondes des maladies respiratoires fibro-kystiques*, il faut bien comprendre comment le gène défectueux CFTR cause ces maladies, problème auquel la recherche s'atèle encore à trouver une explication. Selon une certaine théorie, les maladies respiratoires fibro-kystiques seraient dues à l'absorption d'une quantité excessive de sodium par les poumons qui produisent alors un mucus épaissi. Le blocage de l'absorption du sodium a donc été proposé comme un type de thérapie. Selon une autre théorie, ces maladies respiratoires s'expliqueraient par une sécrétion anormalement abondante et visqueuse des glandes muqueuses au niveau des voies respiratoires. Cependant, certaines personnes estiment que l'inflammation excessive due à la mucoviscidose provoquerait les maladies respiratoires et réduirait ainsi la capacité des poumons à tuer les bactéries. Pour que les thérapies visant à traiter les causes profondes des maladies respiratoires fibro-kystiques soient efficaces, il est indispensable de mieux comprendre l'évolution de ces maladies causées par la mucoviscidose. Pour l'heure, il n'existe aucune thérapie visant à traiter les causes profondes des maladies respiratoires fibro-kystiques, bien que des médicaments soient en cours d'élaboration et pourront être disponibles d'ici peu.

Une approche chargée d'espoirs de traitement du défaut sous-jacent du gène CFTR consiste à mettre au point des médicaments qui améliorent le fonctionnement de la protéine anormale du gène CFTR responsable de la mucoviscidose.

La troisième catégorie de thérapies – visant à traiter le défaut sous-jacent du gène CFTR – est éventuellement la plus chargée d'espoirs. La thérapie génique relève de cette catégorie et vise à remplacer le gène CFTR défectueux par un gène normal. Cependant, le traitement génique de la mucoviscidose demeure une perspective à long terme, étant donné que, au cours de la dernière décennie, la recherche a identifié d'importants obstacles à surmonter dans ce domaine. A titre d'exemple, il est difficile d'introduire efficacement et sûrement des gènes normaux dans les voies respiratoires et d'administrer cette thérapie à maintes reprises sans causer des effets immunitaires et autres.

L'autre approche de traitement du défaut sous-jacent du gène CFTR consiste à mettre au point des médicaments qui améliorent, en cas de mucoviscidose, le fonctionnement de la protéine anormale du gène CFTR. La mutation CFTR-F508del est la cause la plus courante de la mucoviscidose dans le monde, au moins une copie de la protéine CFTR-F508del étant présente chez près de 90 % de personnes atteintes. Un médicament susceptible de 'sauver' la protéine CFTR-F508del serait idéal dans la mesure où il ciblerait les cellules qui expriment normalement le CFTR. Depuis ces cinq dernières années, notre laboratoire oeuvre pour mettre au point des médicaments capables d'activer la CFTR-F508del.

Il faut utiliser un robot parce que le criblage de plusieurs composés nécessite une très forte main-d'oeuvre et doit être faite avec beaucoup de précision.



Comment découvre-t-on de nouveaux médicaments? La stratégie la plus souvent utilisée est appelée 'high-throughput screening' (HTS) [criblage à haut débit], qui consiste à étudier jusqu'à plusieurs millions de produits chimiques au moyen d'un robot similaire à celui que nous avons dans notre laboratoire (voir Figure 1). En règle générale, les produits chimiques sont des collections de molécules synthétisées artificiellement, bien que parfois des composés naturels tels que des extraits d'herbes soient analysés. Il faut utiliser un robot parce que l'étude

de plusieurs composés nécessite une très forte main-d'oeuvre et doit être faite avec beaucoup de précision. Pour étudier les médicaments qui activent le fonctionnement de la CFTR-F508del, nous avons mis au point une méthode basée sur l'essai à fluorescence qui mesure la perméabilité de la membrane plasmique au chlore. L'essai de base a porté sur le testage de la capacité des composés à restaurer le fonctionnement du CFTR dans les cellules contenant la protéine CFTR-F508del.

En étudiant plus de 150 000 produits chimiques, nous avons découvert plusieurs classes de produits chimiques présentant les caractéristiques des médicaments, susceptibles de corriger les

défauts observés chez les cellules affectées par la mucoviscidose pour les rendre plus semblables aux cellules normales.

Les premiers résultats obtenus sont très prometteurs. (Les données techniques y relatives sont disponibles dans les documents cités à la fin du présent article). Il en ressort que la mutation F508del cause au moins deux défauts dans la protéine du gène CFTR (voir Figure 2), notamment la réduction de la capacité du CFTR à transporter le chlorure, et le dysfonctionnement du processus cellulaire – la protéine CFTR-F508del demeure à l'intérieur de la cellule plutôt que d'atteindre normalement la surface de la cellule. En étudiant plus de 150 000 produits chimiques, nous avons découvert plusieurs classes de produits chimiques présentant les caractéristiques des médicaments, susceptibles de corriger les défauts observés chez les cellules affectées par la mucoviscidose pour les rendre plus semblables aux cellules normales.

Cela étant, le chemin à parcourir est très long de la première découverte de composés éventuellement utiles à leur utilisation pour le traitement d'une maladie. Avant d'entreprendre la phase 1 des essais cliniques sur l'homme, il faut évaluer la toxicité et la pharmacologie des nouveaux médicaments. Même après le début des essais sur l'homme, un composé doit attendre en général au moins 6-7 ans pour être approuvé et mis à la portée du grand public (en dehors des essais cliniques). Par ailleurs, la plupart des composés qui subissent des essais cliniques ne sont pas approuvés, en fin de compte, en raison de leur toxicité, de leur inefficacité et d'autres problèmes.

Toutefois, la recherche sur la mucoviscidose traverse une période très exaltante, étant donné que, pour la première fois, on note l'émergence de candidats-médicaments qui traitent le défaut sous-jacent du CFTR.

Ouvrages à lire:

1) Verkman, A.S. (2004). Drug discovery in academia. American Journal of Physiology 286:C465-C474.

Editeur: pour avoir l'accès en ligne à l'article ci-dessus, visiter le site:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?CMD=search&DB=pubmed>

2) Pedemonte, N., G.L. Lukacs, K. Du, E. Caci, O. Zegarra-Moran, L.J. Galiotta and A.S. Verkman (2005). Small molecule correctors of defective Δ F508-CFTR cellular processing identified by high-throughput screening. Journal of Clinical Investigation. To be published August, 2005.