

La science derrière un traitement à venir pour LCA10/LCA-CEP290 (amaurose congénital de Leber type 10/CEP290); une entrevue avec le Dr Rob Collin

Dr. Rob Collin au Centre médical de l'Université Radboud à Nijmegen, aux Pays-Bas, est un expert reconnu dans le domaine des rétinopathies. À la fin d'avril 2016, Enzo et moi avons visité le groupe de recherche de Rob, "Blindness Genetic Therapy". Son dernier travail venait d'être publié et il m'a donc guidé avec enthousiasme à travers son dernier chef-d'œuvre. En même temps, il m'a donné quelques informations de base sur la mutation spécifique du gène CEP290 sur lequel il travaille, ainsi sur sa collaboration avec ProQR, la compagnie pharmaceutique qui est sur le point de commencer un essai clinique. Mais, d'abord un bref résumé sur la génétique de base qui est importante pour le travail de Rob.

1) Rob Collin a entrepris de développer de nouvelles stratégies thérapeutiques pour, entre autres, CEP290 associée à LCA (Leber's Congénital Amaurose ; ACL = Amaurose congénital de Leber). Pour comprendre cette stratégie et autres nouvelles thérapies, nous devons avoir quelques notions de base de la génétique, p. ex. qu'est-ce que sont les exons, les introns et les pseudo exons? Qu'est-ce que cela signifie pour CEP290 et la fonction de la rétine?

Tout d'abord, les cellules humaines ont besoin de deux ensembles de gènes pour fonctionner correctement, ce qui signifie que nous avons deux copies de chaque gène. Nous avons tous reçu un ensemble de gènes de notre mère et un ensemble de gènes de notre père. Deuxièmement, nos cellules peuvent transcrire les gènes de notre ADN dans une molécule intermédiaire (ARN messenger), qui est après traduit en protéine. Chaque gène contient de l'information qui est utilisé pour créer la protéine (exon), et de l'information pour guider la construction de ces protéines (introns). Au sein des exons, des combinaisons spécifiques de lettres nous indiquent où la transcription doit commencer et où elle doit finir ; la section entre la position de début et de fin est appelée la région codante.

Regardons maintenant la mutation CEP290 sur laquelle Rob Collin travaille et voyons si nous comprenons d'où vient tout ce jargon (voir aussi figure 1). Le gène CEP290 se compose de 54 exons et la mutation la plus récurrente, c. [2991 + 1655A> G], est positionné dans l'intron entre l'exon 26 et 27. Le codon (c) position 2991 est la fin de l'exon 26 et maintenant nous devons aller 1655 pas dans l'intron suivant pour trouver la lettre qui est muté d'un A (adénine) à un G (guanine). Cette seule lettre changée résulte dans l'insertion d'un pseudo exon aberrant (X) avec un nouveau signal d'arrêt résultant en moins et plus courtes cilia sur les cellules de la rétine.

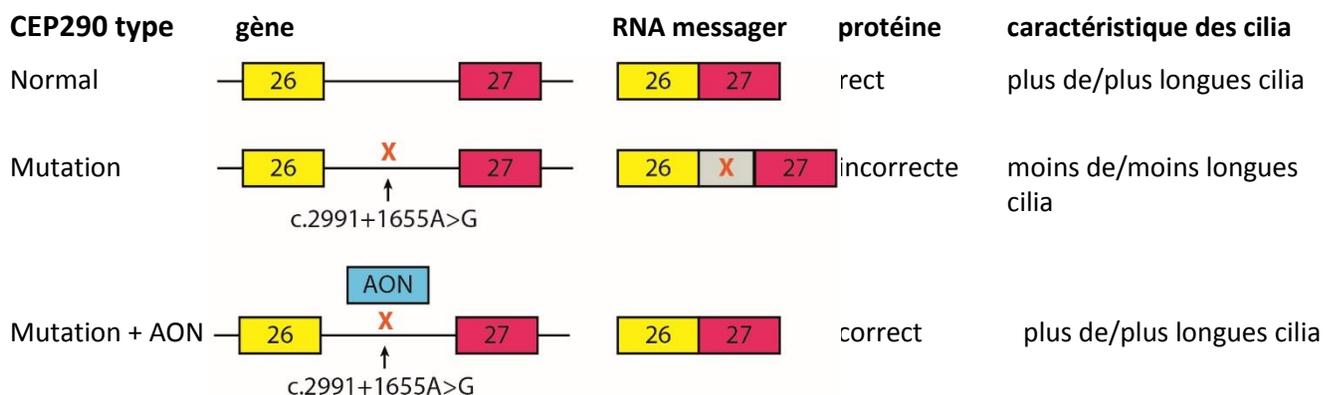


Figure 1. La mutation CEP290 la plus récurrente, c [2991 + 1655A> G] est positionnée dans l'intron situé entre l'exon 26 et 27. Cette mutation crée l'incorporation d'un pseudo exon (X) dans l'RNA messenger résultant en une protéine incorrecte et de moins et de plus courtes cilia sur les cellules.

Puisque nous avons tous deux copies de chaque gène, nous n'éprouvons des problèmes de vision que si les deux copies du gène CEP290 sont affectés par des mutations, cependant, ces mutations ne sont pas nécessairement les mêmes. Pour en savoir plus sur la fonction ciliaire et le rôle de CEP290 dans ce processus, voir l'article précédant de Laura Steinbusch [xx](#)

2) Qu'est-ce que devraient comprendre les lecteurs au sujet du traitement que vous développez?

L'approche génétique de la thérapie que nous avons développée est basée sur des oligonucléotides anti-sens (AON). Ce sont de petites molécules qui masquent le pseudo exon en assurant la traduction d'une protéine CEP290 correcte. Nous avons testé l'effet d'AONs sur les cellules de la peau des patients qui ont la mutation LCA-CEP290 (c. [2991 + 1655A> G]) et nous avons observé que l'RNA messenger, les niveaux des protéines et caractéristiques des cilia étaient tous normalisés.

3) Comment prévoyez-vous d'administrer ce traitement?

Les AONs peuvent être livrés sous forme de molécules nues ou conditionnés dans des virus adéno-associés (AAV), ce qui requiert différentes voies d'administration. Les AAVs sont assez grands et ne diffusent pas loin. Par conséquent, ils doivent être injectés à proximité des cellules de la rétine. Les molécules nues sont plus petites et diffusent plus facilement et peuvent ainsi être injectés plus loin dans l'œil, dans le corps vitré de la substance gélatineuse qui remplit le fond de l'œil. Comme aucun de ces deux traitements serait une «cure à vie" nous préférons poursuivre l'administration des molécules nues car cette procédure est moins invasive. De plus, nous savons déjà par les traitements anti-VEGF pour la dégénération de la macula qu'il est possible d'effectuer des injections répétées.

4) Quelle sont les nouvelles choses excitantes que vous essayez actuellement dans votre laboratoire?

Notre recherche de traitement génique précédente a été faite sur les cellules de la peau des patients qui sont atteint d'ACL à cause de deux mutations identiques dans le CEP290; ils portent deux fois le c. [2991 + 1655A> G]. Toutefois, de nombreux patients portent cette mutation qu'une fois et ont encore une autre mutation de CEP290. Nous pensons que ces patients pourraient également bénéficier du traitement que nous développons, dans le sens que ces personnes vont après traitement ressembler à des porteurs comme leur mère et leur père. Par conséquent, nous étudions actuellement la structure des cilia des cellules de la peau des porteurs qui nous permet de savoir de ce qu'il faut chercher en essayant le traitement sur les cellules de la peau des patients avec deux mutations CEP290 différentes.

5) Vous collaborez avec ProQR pour mettre ce traitement sur le marché. Avez-vous une idée sur le moment?

Nous voulons commencer les essais cliniques de phase 1b (tests de sécurité chez les patients) dès que possible. Cependant, nous voulons le faire bien et sommes donc en train de discuter attentivement et avec précision les paramètres pertinents et nécessaires. Ces essais de la phase 1b seront effectués sur des adultes. Ensuite, un essai de phase 2 (efficacité) peut être démarré, qui peut également inclure des patients plus jeunes.

Sources:

- 1) <http://exonskipping.eu/participant/rob-collin/>
- 2) <http://www.proqr.com/lca/>
- 3) Garanto A, Chung DC, Duijkers L et al., In vitro and in vivo rescue of aberrant splicing in CEP290-associated LCA by antisense oligonucleotide delivery. Hum Mol Genet. 2016 Apr 22.

A propos de l'auteur: Mon nom est Laura Steinbusch ; je vis avec Merlijn et Enzo à Lausanne. Enzo est né en août 2014 et il est aveugle à cause de l'amaurose congénitale de Leber (ACL).