

DANS CE CHAPITRE

- Nouveaux médicaments
- Facteurs trophiques
- Anticorps thérapeutiques
- Petites molécules et ARNs
- Thérapie génique et cellulaire

Nouveaux médicaments

La plupart des médicaments qui sont utilisés aujourd'hui ont été développés par des techniques empiriques de type essai-erreur, qui, le plus souvent, ne permettent pas de savoir pourquoi un médicament a tel effet particulier. Mais les connaissances toujours plus importantes des récepteurs sur lesquels agissent les médicaments, obtenues grâce aux méthodes de biologie moléculaire - qui permettent de déterminer leur structure - rendent aujourd'hui possible la conception de médicaments plus efficaces et plus sûrs. L'attribution du Prix Nobel de chimie en 2012 à Lefkowitz et Kobilka, pour leur contribution majeure à l'identification de la structure des récepteurs de la famille des RCPG (récepteurs couplés aux protéines G), connus pour être la cible de près de 50 % des molécules utilisées en médecine, démontre l'intérêt que soulève dans la communauté scientifique ce type d'approche pour le développement de futurs médicaments.

Désormais, dans un simple tube à essai, le potentiel d'un agent peut être déterminé en mesurant sa capacité à se lier à un récepteur ou une autre protéine cible. Avec cette connaissance, les scientifiques peuvent faire varier la structure du médicament pour accroître son effet sur la cible choisie. Ainsi, les générations prochaines de médicaments pourront être conçues pour interagir de façon plus sélective avec leur cible, ou dans bien des cas, avec des sous-types spécifiques de cibles, ce qui produira un meilleur effet thérapeutique et moins d'effets secondaires indésirables. Cette technique rationnelle de conception des médicaments est très prometteuse pour le développement de molécules dont l'utilisation ira de l'accident vasculaire cérébral à la dépression et l'anxiété en passant par la migraine. Cependant, il faudra encore de nombreux efforts pour clarifier le rôle précis des différentes cibles de ces médicaments dans ces maladies.

Il existe d'autres candidats prometteurs pour les thérapies médicamenteuses, dont les facteurs trophiques ou de croissance ; les anticorps conçus pour modifier les interactions et la toxicité de protéines ayant une conformation anormale et qui sont la cause de nombreuses maladies neurodégénératives ; des petites molécules qui tirent profits de cycles biochimiques spécifiques ; des ARN interférant (ARNi) qui réduisent les concentrations toxiques de protéines individuelles ; et les cellules souches qui pourraient remplacer les neurones morts ou mourants.

Facteurs trophiques

Un des résultats de la recherche fondamentale en neurosciences est la découverte de nombreux facteurs trophiques qui contrôlent le développement et la survie de groupes de neurones spécifiques. Une fois que les actions spécifiques et les récepteurs de ces molécules ont été identifiés, et que leurs gènes ont été clonés, des procédures peuvent être développées en vue de modifier les fonctions régulées par ces facteurs trophiques, de façons qui pourraient être utiles au traitement de troubles neurologiques. Par exemple, des copies d'un facteur trophique pourraient être introduites génétiquement dans la région du cerveau dans laquelle des cellules dégénèrent. Ce traitement, bien que ne permettant probablement pas de guérir le patient, pourrait néanmoins améliorer ses symptômes ou ralentir la progression de la maladie.

Des chercheurs ont déjà démontré la valeur potentielle d'au moins un de ces facteurs, le NGF (Nerve Growth Factor = facteur de croissance des nerfs). Le NGF ralentit la dégénérescence des neurones qui utilisent l'acétylcholine comme neurotransmetteur. Lorsqu'on injecte du NGF dans le cerveau de rats, il empêche la mort cellulaire et stimule la régénération ainsi que le bourgeonnement de populations de neurones atteints et dont on sait qu'ils meurent dans la maladie d'Alzheimer. Des scientifiques ont montré que lorsque des animaux âgés présentant des troubles de l'apprentissage et de la mémoire sont traités avec du NGF, ils deviennent alors capables de mémoriser une tâche d'orientation dans un labyrinthe aussi bien que des rats sains du même âge. Le NGF est aussi prometteur pour ralentir la perte de mémoire associée au vieillissement normal.

Récemment, plusieurs nouveaux facteurs ont été identifiés. Ils sont potentiellement utiles d'un point de vue thérapeutique, mais les scientifiques doivent d'abord comprendre la façon dont ils pourraient influencer les neurones. À l'avenir, il se pourrait que des maladies telles qu'Alzheimer, Parkinson ou les scléroses latérales amyotrophiques (SLA) soient traitées par des facteurs trophiques ou par leurs gènes.

Anticorps thérapeutiques

Le système immunitaire a évolué pour cibler et modifier des facteurs à la fois à l'intérieur et à l'extérieur des cellules. Il est parfois possible de leurrer le système immunitaire en dirigeant ses attaques contre les protéines qui causent les maladies neurologiques en « vaccinant » les patients contre elles. Cette approche est prometteuse pour le traitement de la maladie d'Alzheimer, bien qu'elle comprenne aussi des risques tels qu'une réaction inflammatoire accrue lorsque le cerveau réagit aux anticorps dirigés contre ses propres protéines. Une autre approche, nouvelle elle aussi, combine l'ingénierie génétique et l'immunologie pour concevoir des anticorps ou des fragments d'anticorps qui peuvent se lier à des protéines spécifiques et altérer leurs caractéristiques pathologiques. Ces thérapies pourraient être administrées soit sous forme de protéines, soit sous forme de gènes.

De telles thérapies ont produit des résultats préliminaires prometteurs pour les maladies d'Huntington, de Parkinson et d'Alzheimer, ainsi que pour des maladies neurodégénératives telles que les variants de la maladie de Creutzfeldt-Jacob (vCJD), connus sous le nom de maladies à prions. Les vCJD ont été reliés à l'encéphalite spongiforme bovine, ou « maladie de la vache folle ». Dans le cadre d'expériences réalisées sur des mouches (*Drosophila*), des chercheurs ont observé que les mouches modifiées exprimant la version mutée du gène humain responsable de la maladie de Huntington sont généralement trop faibles et manquent de coordination pour sortir de leur enveloppe pupale, au contraire des insectes normaux. Cependant, lorsqu'elles sont traitées de sorte qu'elles expriment aussi le gène pour un anticorps anti-HD, la totalité d'entre elles émergent de leur enveloppe sous la forme de jeunes adultes. De plus, les mouches traitées vivent plus longtemps que les mouches non traitées qui réussissent à émerger, et les mouches traitées développent moins de pathologies cérébrales.

À partir de travaux concernant initialement les thérapies fondées sur les facteurs de croissance, des chercheurs ont démontré que la neutralisation des molécules qui bloquent ou inhibent la croissance peut aider à la réparation de faisceaux de fibres nerveuses endommagés dans la moelle épinière. En utilisant des anticorps qui annulent les effets de Nogo-A, une protéine qui inhibe la régénération des nerfs, des chercheurs suisses ont réussi à faire repousser des nerfs de moelle épinière endommagée chez le rat et le singe. Les animaux traités des deux espèces présentaient une amélioration significative de leur capacité à marcher et à utiliser les doigts de leurs membres avant.

Ces recherches ont abouti à un protocole thérapeutique, dans lequel des patients ayant subi des lésions de la moelle épinière sont traités avec des anticorps anti-Nogo-A dans le cadre d'un essai clinique.

Petites molécules et ARNs

Alors que notre compréhension des processus qui sous-tendent les dommages cérébraux progresse, il devient possible d'utiliser des médicaments qui sont des petites

molécules, tels que les antibiotiques et les médicaments anti-tumeurs, pour altérer ces processus. Les scientifiques ont développé avec succès des modèles animaux qui sont traités avec ces médicaments qui semblent réduire les dommages neuronaux dans le cas de SLA, de la maladie de Huntington et de la maladie d'Alzheimer.

Des centaines de milliers de petites molécules candidates peuvent être testées par criblage à haut débit, au cours duquel peuvent être sélectionnées celles qui ont l'effet cellulaire désiré. Ce procédé a été utilisé pour rechercher des traitements de maladies neurodégénératives. Comme beaucoup de ces maladies sont dues à des protéines qui sont repliées et agrégées anormalement, des lasers sont utilisés pour mesurer si ces protéines sont agrégées au sein de cellules qui ont été distribuées par des robots dans de petites boîtes de culture en présence des petites molécules à tester. Ensuite, une machine scanne les containers et détermine si des médicaments particuliers ont modifié l'agrégation des protéines. Les médicaments qui sont identifiés lors de cette étape peuvent ensuite être testés plus en détail. De nouvelles pistes, révélées grâce à l'utilisation de ces méthodes, sont à la base du développement de nouveaux médicaments pour traiter la maladie d'Alzheimer et les maladies à prions.

Plusieurs maladies neurodégénératives sont causées par l'accumulation de protéines anormales. Si les cellules produisaient moins de ces protéines, alors on peut supposer que la maladie progresserait bien plus lentement. Une nouvelle classe de médicaments potentiels repose sur l'élimination des ARNs qui codent pour les protéines responsables des lésions dans ces maladies. Des modèles murins des maladies de Huntington et de SLA semblent avoir répondu positivement à de tels traitements, qui sont administrés par thérapie génique.

Thérapie génique et cellulaire

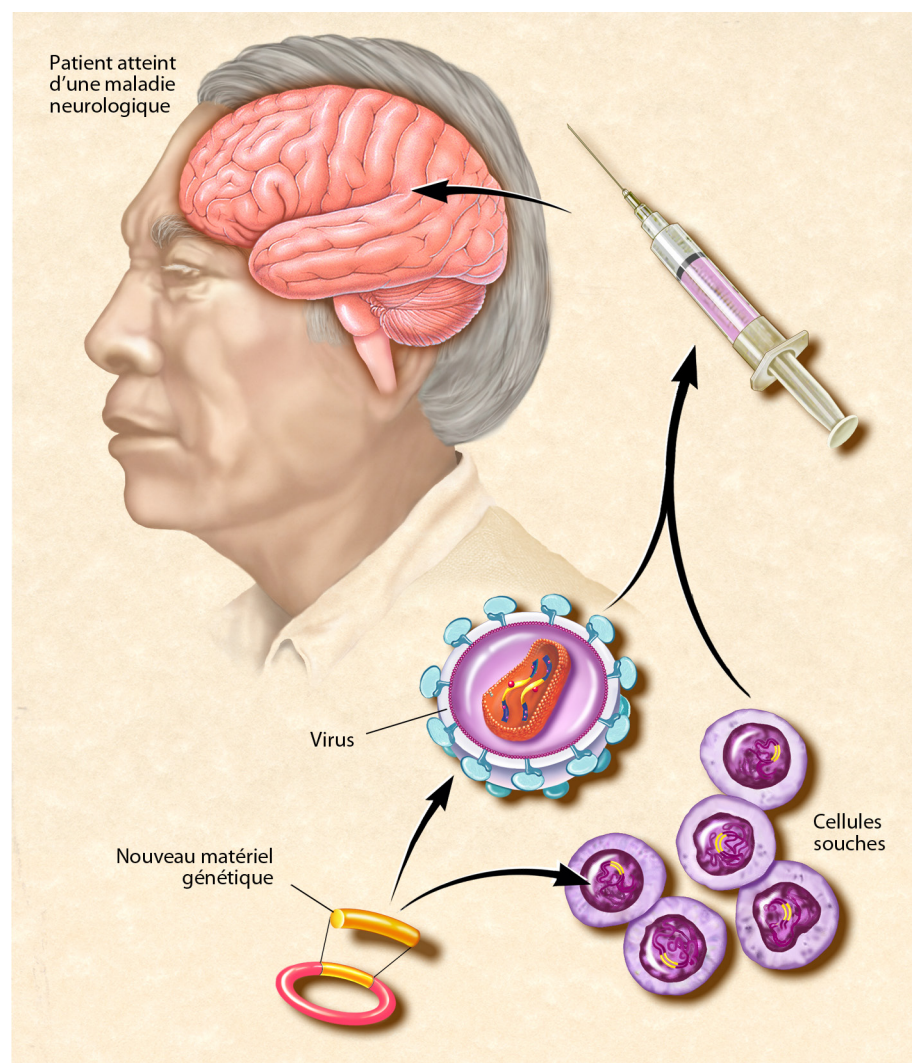
Des chercheurs du monde entier explorent de nouvelles façons de réparer ou remplacer des neurones ou d'autres cellules dans le cerveau. Pour la plupart, ces approches expérimentales sont toujours en cours d'investigation chez l'animal et ne peuvent pas aujourd'hui être considérées comme des thérapies applicables à l'homme.

Des scientifiques ont identifié des cellules souches neuronales - des cellules non spécialisées qui donnent naissance à des cellules ayant des fonctions spécifiques - dans le cerveau et la moelle épinière d'embryons de souris et de souris adultes. Les cellules souches peuvent produire de façon continue les trois types majeurs de cellules du cerveau : les neurones ; les astrocytes, cellules qui nourrissent et protègent les neurones ; et les oligodendrocytes, cellules qui forment les gaines de myéline des neurones et leur permettent de transmettre leurs signaux de façon efficace. Les capacités de production des cellules souches pourraient un jour être utiles pour remplacer les cellules du cerveau perdues à cause de maladies. Récemment, des scientifiques ont découvert comment convertir des cellules

d'un tissu adulte en cellules souches, soulevant la possibilité qu'elles puissent être dirigées pharmacologiquement pour remplacer des neurones endommagés chez un patient souffrant d'une maladie spécifique. Cette dernière découverte a été récompensée en 2012 par l'attribution du Prix Nobel de physiologie et médecine à Gurdon et Yamanaka. Dans le cadre d'autres travaux, des chercheurs développent l'utilisation de virus qui peuvent transférer des gènes thérapeutiques dans le cerveau pour traiter des maladies du système nerveux. Des études portant sur des modèles animaux de maladies humaines ont montré que des vecteurs de transfert de gènes peuvent être efficaces en corrigeant au moins certains aspects de la maladie neurologique. Aujourd'hui, les virus adéno-associé (AAV) et les lentivirus semblent être les vecteurs les plus sûrs et les plus efficaces. Ces vecteurs sont utilisés dans le cadre d'essais cliniques chez des patients souffrant de la maladie de Parkinson ou de maladies génétiques rares. Deux autres vecteurs, le virus de l'Herpes simplex et les ade-

novirus, ont été évalués au cours de phases précoces d'essais cliniques chez l'homme pour traiter des tumeurs du cerveau.

Traduction : Quentin Welniarz, CNRS & Université Pierre et Marie Curie, Paris



Les thérapies de type cellulaire et génique pourraient nous aider un jour à combattre les maladies. Les chercheurs espèrent que les cellules souches ou leurs dérivés pourront s'incorporer au cerveau, et remplacer les cellules malades ou lésées. Ils développent par ailleurs des vecteurs viraux capables de transférer des gènes thérapeutiques dans le cerveau pour corriger les maladies et troubles du système nerveux.