

29/11/2019



Réponse transcriptomique dans le sang au traitement Lumacaftor/Ivacaftor (Orkambi®) dans la mucoviscidose

Auteurs :

Kopp BT^{1,2*}, Fitch J³, Jaramillo L⁴, Shrestha CL², Robledo-Avila F², Zhang S², Palacios S¹, Woodley F⁵, Hayes Jr. D¹, Partida-Sanchez S², Ramilo O⁴, White P³, Mejias A⁴

Affiliations :

¹Division of Pulmonary Medicine,
²Center for Microbial Pathogenesis,
³The Institute for Genomic Medicine,
⁴Center for Vaccines and Immunity,
⁵Division of Gastroenterology,
Nationwide Children's Hospital, Columbus, USA

Quelle est la problématique de votre recherche ?

Il est difficile pour les soignants de prévoir quels patients répondront positivement aux traitements modulateurs de CFTR censés améliorer le fonctionnement du canal CFTR défectueux chez les patients atteints de mucoviscidose. Nous avons suivi des marqueurs biologiques dans le sang des patients et leur évolution après traitement avec la combinaison de modulateurs de CFTR Lumacaftor/Ivacaftor (Orkambi®), afin de déterminer qui sont les patients les plus réactifs au traitement.

Pourquoi est-ce important ?

Les patients atteints de mucoviscidose ont de plus en plus accès aux traitements modulateurs de CFTR et nombre d'entre eux ont pu débuter un traitement de ce type dès leur jeune âge. Toutefois, ces médicaments sont très chers et ne sont pas efficaces chez tous les patients. Il est donc important de caractériser les différences entre les patients qui répondent positivement aux modulateurs de CFTR (amélioration des fonctions pulmonaire et digestive, diminution de la fréquence d'hospitalisation, etc.) et les patients non réactifs, afin d'améliorer le développement de médicaments pour tous les patients atteints de mucoviscidose. De plus, le suivi de marqueurs biologiques dans le sang pourrait conduire à l'identification de nouvelles cibles thérapeutiques et au développement de nouveaux médicaments afin de soulager des symptômes persistants.

Quels sont les travaux réalisés ?

Nous avons analysé des échantillons de sang prélevés chez des personnes atteintes de mucoviscidose, avant et après un traitement de 6 mois avec la combinaison Lumafactor/Ivacaftor, et avons comparé leur profil sanguin avec celui de personnes saines. Des analyses transcriptomiques exhaustives ont été réalisées sur les échantillons sanguins afin d'établir un profil génétique d'ARN.

Le matériel génétique est stocké dans les noyaux des cellules sous forme d'ADN. L'ADN est ensuite copié – ou transcrit – sous forme d'ARN pour être expulsé du noyau : c'est la transcription. Une fois hors du noyau, l'ARN est « traduit » et permet la production d'une protéine qui pourra remplir son rôle structural ou fonctionnel dans la cellule : c'est la traduction. Ainsi, l'ARN est une copie de l'ADN qui, tel un livre de cuisine, contiendrait les recettes pour fabriquer des milliers de protéines différentes. Une analyse transcriptomique consiste à examiner les produits de la transcription, c'est-à-dire l'ARN.

Quels sont les résultats ?

Nous avons observé que la combinaison Lumacaftor/Ivafactor avait un impact minimal sur l'ensemble du profil ARN détecté dans le sang. Néanmoins, les patients atteints de mucoviscidose avec une bonne réponse clinique au Lumacaftor/Ivacaftor (amélioration des fonctions pulmonaire et digestive) ont démontré des changements spécifiques dans leur profil d'ARN comparativement aux patients non répondeurs. Par ailleurs, des variations ont été observées sur plusieurs gènes contrôlés par le calcium après initiation du traitement. Indépendamment du traitement, les profils transcriptomiques des patients atteints de mucoviscidose présentaient de nombreuses altérations dans l'expression des gènes liés à l'inflammation comparativement aux patients sains.

Que cela signifie-t-il et pourquoi faut-il rester prudent ?

Nos découvertes ont des implications pour le développement et l'évaluation des modulateurs de CFTR. Pour les jeunes patients, ou les patients avec des atteintes peu sévères, des marqueurs biologiques dans le sang tels que les profils transcriptomiques peuvent être utiles pour évaluer la réponse aux modulateurs CFTR lorsque les marqueurs cliniques comme la fonction pulmonaire ne sont pas pertinents. De plus, ces profils d'ARN pourraient révéler des voies métaboliques constituant d'éventuelles cibles pour le développement de nouvelles thérapies, comme par exemple la voie métabolique du calcium. En effet, les médicaments qui affectent la façon dont nos cellules utilisent le calcium peuvent être intéressants pour de futurs traitements.

Ces résultats doivent être pris avec précaution puisque nous étions limités à un petit effectif de 20 patients de plus de 12 ans au moment de notre étude. Ils doivent être vérifiés sur des groupes plus importants, ainsi que sur des patients traités avec d'autres modulateurs CFTR.

Quelles sont les perspectives ?

Nos marqueurs d'ARN sanguins seront validés sur des patients prenant d'autres modulateurs CFTR, incluant la nouvelle trithérapie des laboratoires Vertex (combinaison de Tezacaftor/ Ivacaftor/ Elexacaftor). Nous souhaitons également comparer la réponse au traitement des jeunes enfants par rapport aux enfants plus âgés et aux adultes. Enfin, nous espérons pouvoir évaluer un jour de nouveaux traitements ciblant des voies métaboliques mises en évidence grâce à ce type d'études.

Lien vers le manuscrit original sur PubMed :

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31474496>