



Effet de la molécule ELX-02 sur la fonction de CFTR pour la mutation G542X

Auteurs :

Daniel K. Crawford¹, Jasper Mullenders², Johanna Pott², Sylvia F. Boj², Shira Landskroner-Eiger¹ and Matthew M. Goddeeris¹

Affiliations :

¹Eloxx Pharmaceuticals, Inc., 950 Winter Street, Waltham, MA 02451 USA

²Hubrecht Organoid Technology, Yalelaan 62, 3584 CM Utrecht, Pays-Bas

Quelle est la problématique de votre recherche ?

Est-ce que la molécule ELX-02 (molécule permettant la traduction de l'ARNm malgré la présence de mutations non-sens) produit une protéine CFTR fonctionnelle dans les cellules portant une mutation G542X ? Cette mutation non-sens est la plus commune chez les patients ayant la mucoviscidose.

Pourquoi est-ce important ?

L'information génétique est traduite en protéines qui ont un rôle essentiel dans les cellules, comme par exemple la protéine CFTR dont le rôle est de conduire les ions chlore. La traduction peut être arrêtée prématurément quand une mutation non-sens introduit un signal stop trop tôt dans le gène (10% des patients ayant la mucoviscidose sont porteurs d'une mutation de ce type). La protéine formée est tronquée, souvent instable, ce qui conduit à sa dégradation conduisant à une mauvaise fonction cellulaire induisant des pathologies. Dans la mucoviscidose, les thérapies actuelles par modulateurs, créées pour améliorer la fonction de CFTR, ne sont pas efficaces quand la protéine CFTR n'est pas produite du tout. Pour surmonter cela, les cellules doivent être capables d'ignorer ce signal stop et produire une protéine CFTR complète. ELX-02 est une molécule qui pourrait augmenter la capacité des cellules à ignorer les mutations non-sens.

Quels sont les travaux réalisés ?

Des études indiquent qu'ELX-02 pourrait permettre aux cellules d'ignorer la mutation G542X mais des résultats différents sont observés sur des cellules provenant de différents individus. Dans certaines situations, ces cellules peuvent être cultivées de sorte qu'elles se regroupent ensemble et forment un petit organe, appelé organoïde. Nous avons utilisé des organoïdes dérivés de patients ayant la mucoviscidose pour tester l'activité de CFTR dans des cellules portant une ou deux copies de la mutation G542X. Après exposition à ELX-02, nous avons testé la production et l'activité de CFTR et étudié les changements dans les transcrits qui codent la protéine.

Quels sont les résultats ?

Suite à de nombreuses expérimentations, nous avons observé qu'ELX-02 permet la production d'une protéine CFTR active dans des organoïdes avec la mutation G542X alors qu'aucune activité de CFTR n'est détectée dans ces organoïdes s'ils ne sont pas traités. Une augmentation de cette activité a été observée avec l'augmentation des doses d'ELX-02. Nous avons également observé qu'ELX-02 augmente les transcrits de CFTR, molécules qui permettent la production de la protéine, jusqu'à 5 fois dans certains cas.

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

Ces données montrent qu'il est possible d'obtenir une protéine CFTR active dans des cellules portant la mutation G542X en utilisant ELX-02. C'est une étape importante dans l'avancement de nouvelles thérapies puisque l'augmentation de protéines CFTR actives est une approche directe pour diminuer les symptômes de la mucoviscidose. Les données ont aidé à mettre au point des études cliniques avec ELX-02 en identifiant les types de mutations génétiques de CFTR qui devraient être incluses. Nous pensons que les organoïdes représentent un modèle très utile pour identifier de nouvelles thérapies potentielles pour les personnes ayant la mucoviscidose et portant des mutations rares. Des données cliniques sont maintenant nécessaires pour comprendre si ces résultats de laboratoire peuvent se traduire en un traitement efficace.

Quelles sont les perspectives ?

Dans le même temps qu'ELX-02 est testée en clinique pour les patients mucoviscidosiques portant la mutation G542X, nous allons poursuivre nos tests de la molécule avec d'autres mutations non-sens pour déterminer si elles pourraient également bénéficier de ce traitement.

Manuscrit original

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33558100/>