



Combinaison thérapeutique de potentiateurs (« Co-potentiateur ») sur des mutations du gène CFTR, y compris la mutation N1303K, qui répondent peu aux thérapies comprenant un seul potentiateur

Auteurs : Puay-Wah Phuan^{1,2}, Jung-Ho Son⁵, Joseph-Anthony Tan^{1,2}, Clarabella Li⁵, Ilaria Musante⁶,
Lorna Zlock³, Dennis W. Nielson⁴, Walter E. Finkbeiner³, Mark J. Kurth⁵, Luis J. Galiotta⁶,
Peter M. Haggie^{1,2} and Alan S. Verkman^{1,2}

Affiliations :

1Department of Medicine,

2Department of Physiology,

3Department of Pathology and

4Department of Pediatrics, University of California, San Francisco, CA 94143-0521, USA

5Department of Chemistry, University of California, Davis, CA 95616-5270, USA.

6Telethon Institute for Genetics and Medicine (TIGEM), Pozzuoli, Italy

Quelle est la problématique de votre recherche ?

Cette étude a pour but d'enquêter sur l'utilité de combinaisons de deux potentiateurs, que nous appelons « co-potentiateurs », pour traiter les mutations du gène CFTR qui ne répondent pas de manière positive aux thérapies comprenant un seul potentiateur*, comme, par exemple, le VX-770 (ivacaftor), ou aux thérapies comprenant une combinaison d'un potentiateur avec un ou plusieurs correcteur(s)*.

Pourquoi est-ce important ?

Il y a eu, dernièrement, des avancées remarquables dans le développement de modulateurs de la protéine CFTR (potentiateurs et correcteurs) afin de traiter la mucoviscidose. Les modulateurs de la protéine CFTR actuellement approuvés ou en cours d'expérimentation pourraient, finalement, traiter efficacement jusqu'à 90 % des personnes atteintes de mucoviscidose. Traiter les « 10 % restants », comme, par exemple, les patients atteints de mucoviscidose qui ne répondent pas de manière suffisante aux modulateurs de la protéine CFTR approuvés ou en cours d'expérimentation, constitue un véritable challenge. Les mutations du gène CFTR les plus souvent rencontrées chez ces personnes incluent les mutations à codon stop telles que G542X et W1282X, et les mutations ponctuelles telles que N1303K, qui semblent être réfractaires aux potentiateurs et correcteurs actuellement disponibles.

Quels sont les travaux réalisés ?

Nous avons réalisé des « contrôles de synergie » de potentiateurs à grande capacité en utilisant des cellules animales exprimant des mutations du gène CFTR parmi lesquelles : la mutation ponctuelle N1303K, la mutation à codon stop W1282X, la mutation F508Del (la plus répandue chez les patients atteints de mucoviscidose, la mutation « gating » G551D (pour laquelle le traitement par VX-770 (ivacaftor) a été approuvé). Plus de 100 000 petites molécules thérapeutiques ont été testées, en combinaison avec le VX-770 (ivacaftor), afin d'identifier des co-potentiateurs.

Les co-potentiateurs les plus puissants ont, ensuite, été étudiés sur des cellules animales et sur des cellules de voies respiratoires humaines exprimant les mutations F508del, G551D, N1303K et W1282X.

Quels sont les résultats ?

Le meilleur co-potentiateur était un arylsulfonamide-pyrrolopyridine, que nous avons appelé ASP-11, combiné à l'ivacaftor. Lorsque l'ASP-11 a été ajouté au VX-770 (ivacaftor) dans des cellules exprimant la mutation N1303K, l'effet était 7 fois supérieur à celui du VX-770 seul (ivacaftor). L'ASP-11 combiné au VX-770 (ivacaftor) a également montré un effet augmenté de 65 % environ par rapport au VX-770 dans les cellules exprimant la mutation G551D. De plus, les effets de l'ASP-11 se sont ajoutés à ceux du VX-770 (ivacaftor) sur les cellules exprimant la mutation F508del. Mais surtout, l'efficacité de l'ASP-11 combiné au VX-770 a été démontrée dans des cultures cellulaires provenant des voies respiratoires de patients atteints de mucoviscidose et porteurs des mutations du gène CFTR N1303K, W1282X et G551D.

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

Ces études viennent soutenir la combinaison thérapeutique de potentiateurs chez des patients atteints de mucoviscidose porteurs de certaines mutations du gène CFTR qui ne sont pas traitées de manière efficace par les thérapies avec un seul potentiateur actuellement disponibles. Des études supplémentaires concernant l'ASP-11, son mécanisme d'action, ses propriétés pharmacocinétiques et ses profils de toxicité sont nécessaires avant de passer aux études précliniques. La thérapie par co-potentiateurs est la suite logique de l'approche « deux correcteurs plus un potentiateur » actuellement en cours d'essais cliniques.

Quelles sont les perspectives ?

L'approche co-potentiateur est actuellement testée sur des mutations du gène CFTR qui sont moins répandues, représentant environ 10 % des patients atteints de mucoviscidose, et qui ne répondent pas de manière positive aux thérapies par modulateurs de la protéine CFTR actuellement disponibles.

*Correcteur: molécule visant à corriger le défaut de maturation de la protéine CFTR, lui permettant de se positionner à la membrane cellulaire

*Potentiateur: molécule visant à activer la protéine CFTR positionnée sur la membrane mais défectueuse, lui permettant d'améliorer sa fonctionnalité