



Effet thérapeutique d'un traitement par Ivafactor observé chez un patient atteint de mucoviscidose homozygote pour la mutation non-sens W1282X

Authors: Venkateshwar Mutyam¹, Emily Falk Libby⁴, Ning Peng¹, Denis Hadjiliadis⁵, Michael Bonk⁵, George M. Solomon^{1,4}, Steven M. Rowe^{1,2,3,4}

Affiliations:

Departments of

¹Medicine,

²Pediatrics,

³Cell Developmental and Integrative Biology and the

⁴Gregory Fleming James Cystic Fibrosis Research Center,

University of Alabama at Birmingham, Birmingham, AL, USA

⁵Department of Medicine, University of Pennsylvania Medical Center, PA, USA

Quelle est la problématique de votre recherche?

Le but de notre étude est de déterminer si le médicament Ivacaftor (Kadyleco®) est efficace pour traiter les patients atteints de mucoviscidose causée par la mutation W1282X du gène CFTR. Cette mutation est dite non-sens entraînant la production d'une protéine CFTR de taille plus petite que la normale.

Pourquoi est-ce important ?

Actuellement il n'existe aucun traitement à long terme pour les malades porteurs de mutations non-sens du gène CFTR (11%). La pathologie liée à ce type de mutation est particulièrement sévère car la protéine CFTR est généralement non fonctionnelle. Le médicament Ivacaftor, commercialisé aux USA et en Europe, est indiqué chez des patients atteints de mucoviscidose porteurs de mutations « gating » (un type de mutation qui entraîne la formation d'une protéine CFTR qui arrive bien à la

membrane mais dont la fonction est anormale). Le but de notre étude est de tester l'efficacité d'Ivacaftor chez des malades porteurs de la mutation W1282X (mutation non-sens unique car elle entraîne la production d'une protéine CFTR plus petite que la normale mais qui garde certaines fonctionnalités) ce qui permettra de traiter certains malades porteurs de mutations non-sens qui jusqu'à aujourd'hui ne disposent d'aucun traitement.

Quels sont les travaux réalisés ?

Nous avons d'abord utilisé différents types de cellules (animales, humaines porteuses de la mutation W1282X) pour évaluer l'effet d'Ivacaftor sur différents indicateurs de la fonction de la protéine CFTR. En se basant, en partie, sur les résultats obtenus sur ces différents types cellulaires, nous avons initié un traitement chez une patiente de 31 ans ayant deux copies de la mutation W1282X (homozygote) dont la maladie était à un stade avancé. La posologie était de 2 prises d'Ivacaftor par jour. Les effets cliniques du traitement ont été mesurés durant trois ans sur les critères suivants : la fonction pulmonaire, le test de la sueur, les exacerbations, l'indice de masse corporelle (IMC) et les besoins quotidiens en Insuline.

Quels sont les résultats ?

Nous avons montré que le traitement par Ivacaftor augmente la fonction de la protéine CFTR dans les cellules porteuses de la mutation W1282X. Cet effet est amplifié lorsque l'Ivacaftor est administré avec une molécule (appelée G418) dont l'efficacité a été démontrée dans l'amélioration de la fonctionnalité de CFTR dans le cas de mutations non-sens. L'analyse des cellules nasales prélevées chez la patiente montre une augmentation de la fonction de CFTR après traitement par Ivacaftor. D'un point de vue clinique on observe chez la patiente, sur les trois années de suivi, une diminution du nombre d'exacerbations et du nombre de prises d'insuline pour la gestion du diabète et une amélioration de l'indice de masse corporelle (IMC). Cependant la fonction pulmonaire et le test de la sueur restent stables.

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

A priori l'Ivacaftor a un effet clinique modeste pour une personne homozygote pour la mutation W1282X du gène CFTR. Ces résultats sont en accord avec ceux obtenus dans les études réalisées avec

des cellules humaines ou animales. Ainsi, le fait de tester des médicaments sur des cellules peut aider à prédire un potentiel bénéfique chez un patient donné et ainsi accélérer la mise sur le marché de médicaments efficaces. Les résultats sur les cellules nasales doivent être pris avec précaution car cette technique est encore en cours de développement.

Quelles sont les perspectives ?

Bien que la combinaison thérapeutique d'Ivacaftor et de Lumacaflor (Orkambi®) ait été approuvée pour les patients porteurs à l'état homozygote de la mutation la plus commune de CFTR (F508del), des études en cours suggèrent que ce traitement pourrait être aussi efficace chez des malades avec des mutations non-sens. Cependant des études, sur une cohorte plus importante de patients atteints de la mucoviscidose, sont nécessaires pour démontrer une réelle efficacité.

