

Avec la thérapie génique, des scientifiques de UC San Diego développent une solution sans opioïdes pour la douleur chronique

La thérapie génique pourrait être utilisée pour traiter un large éventail d'affections douloureuses chroniques, des douleurs lombaires aux rares troubles neuropathiques de la douleur, affections pour lesquelles les analgésiques opioïdes sont la norme de soins actuelle.

« Ce que nous avons en ce moment ne fonctionne pas », a déclaré à UC San Diego News Center Ana Moreno, une ancienne élève en bio-ingénierie de l'UC San Diego Jacobs School of Engineering. Les opioïdes peuvent rendre les gens plus sensibles à la douleur au fil du temps, les amenant à dépendre de doses de plus en plus élevées. « Il y a un besoin désespéré d'un traitement efficace, durable et non addictif. »



L'idée d'un tel traitement a émergé lorsque Moreno, titulaire d'un doctorat, travaillait dans le laboratoire du professeur de bio-ingénierie de l'UC San Diego Prashant Mali. Mali avait étudié la possibilité d'appliquer des approches de thérapie génique basées sur CRISPR aux maladies humaines. Le projet de Moreno s'est concentré sur l'exploration de pistes thérapeutiques potentielles.

L'idée de Moreno a germé après avoir lu un article sur une mutation génétique qui

fait que les humains ne ressentent aucune douleur. Cette mutation inactive une protéine dans les neurones de la moelle épinière transmettant la douleur, appelée NaV1.7. Chez les personnes dépourvues de NaV1.7 fonctionnel, des sensations telles que toucher quelque chose de chaud ou de pointu ne sont pas enregistrées comme de la douleur. D'un autre côté, une mutation génétique qui conduit à une surexpression de NaV1.7 fait ressentir plus de douleur aux individus. « En ciblant ce gène, nous pourrions modifier le phénotype de la douleur », a déclaré Moreno. « Ce qui est aussi cool, c'est que ce gène n'est impliqué que dans la douleur. Il n'y a pas d'effets secondaires graves observés avec cette mutation. »

Moreno avait travaillé sur la répression des gènes à l'aide de l'outil d'édition de gènes CRISPR dans le cadre de sa thèse. Plus précisément, elle travaillait avec une version de CRISPR qui utilise ce qu'on appelle *Cas9* « mort », qui n'a pas la capacité de couper l'ADN, mais colle à un gène cible et bloque son expression.

Moreno a vu une opportunité d'utiliser cette approche pour réprimer le gène qui code pour NaV1.7. Elle souligne un attrait de cette approche : « Cela ne supprime aucun gène, il n'y a donc pas de modifications permanentes du génome. Vous ne voudriez pas perdre définitivement la capacité de ressentir la douleur », a-t-elle déclaré. « L'une des plus grandes préoccupations concernant l'édition de gènes CRISPR concerne les effets hors cible. Une fois que vous avez coupé l'ADN, c'est tout. Vous ne pouvez pas revenir en arrière. Avec *Cas9* mort, nous ne faisons pas quelque chose d'irréversible. »

« Dans certaines maladies courantes, le problème est qu'un gène est mal exprimé. Vous ne voulez pas le fermer complètement », a-t-elle déclaré. « Mais si vous pouviez baisser la concentration de la protéine produite par l'expression de ce gène », vous pourriez l'amener à un niveau où elle n'est pas pathogène. C'est ce que nous faisons ici. Nous ne supprimons pas complètement le phénotype de la douleur, nous l'amortissons. »

Moreno et Mali ont cofondé la société Navega Therapeutics pour travailler à la traduction de cette approche de thérapie génique, qu'ils ont développée à l'UC San Diego, en clinique. Ils ont fait équipe avec Tony Yaksh, un expert en systèmes de douleur et professeur d'anesthésiologie et de pharmacologie à l'UC San Diego

School of Medicine, qui est conseiller scientifique de Navega.

Les chercheurs ont conçu un système CRISPR/*Cas9 mort* pour cibler et réprimer le gène qui code pour NaV1.7. Ils ont administré des injections vertébrales de leur système à des souris souffrant de douleurs inflammatoires et induites par la chimiothérapie. Ces souris présentaient des seuils de douleur plus élevés que les souris n'ayant pas reçu de thérapie génique ; elles étaient plus lentes à retirer une patte des stimuli douloureux (chaleur, froid ou pression) et passaient moins de temps à la lécher ou à la secouer après avoir été blessées.

Le traitement a été testé à différents moments. Il était encore efficace après 44 semaines chez les souris souffrant de douleurs inflammatoires et 15 semaines chez celles souffrant de douleurs induites par la chimiothérapie. D'après les chercheurs, la durée d'efficacité, qui est toujours en cours de test, devrait être longue. De plus, les souris traitées n'ont pas perdu de sensibilité et n'ont présenté aucun changement dans la fonction motrice normale.

Pour valider leurs résultats, les chercheurs ont effectué les mêmes tests à l'aide d'un autre outil d'édition de gènes appelé protéines à doigt de zinc. C'est une technique plus ancienne que CRISPR, mais elle fait le même travail. Ici, les chercheurs ont conçu des doigts de zinc qui se lient de la même manière au gène cible et bloquent l'expression de NaV1.7. Les injections vertébrales des protéines à doigts de zinc chez la souris ont produit les mêmes résultats que le système *Cas9 mort* CRISPR.

« Nous étions ravis que les deux approches fonctionnent », a déclaré Mali. « La beauté des protéines à doigt de zinc est qu'elles sont construites sur l'échafaudage d'une protéine humaine. Le système CRISPR est une protéine étrangère qui provient de bactéries, il pourrait donc provoquer une réponse immunitaire. C'est pourquoi nous avons également exploré les doigts de zinc, nous avons donc une option qui pourrait être plus traduisible en clinique. »

Les chercheurs affirment que cette solution pourrait fonctionner pour un grand nombre d'affections douloureuses chroniques résultant d'une expression accrue de NaV1.7, notamment la polyneuropathie diabétique, l'érythromélgie, la sciatique et l'arthrose. Il pourrait également soulager les patients subissant une chimiothérapie.

Et en raison de ses effets non permanents, cette plate-forme thérapeutique pourrait répondre à un besoin mal satisfait d'une large population de patients souffrant de douleurs chroniques (de quelques semaines à plusieurs mois) mais réversibles, a déclaré Yaksh.

« Pensez au jeune athlète ou au combattant blessé dont la douleur peut disparaître avec la cicatrisation des plaies », a-t-il déclaré. « Nous ne voudrions pas supprimer définitivement la capacité de ressentir la douleur chez ces personnes, surtout si elles ont une longue espérance de vie. Cette approche CRISPR/*Cas9* *mort* offre à cette population une intervention thérapeutique alternative, c'est une étape majeure dans le domaine de la gestion de la douleur. »

Les chercheurs de l'UC San Diego et de Navega travailleront ensuite sur l'optimisation des deux approches (CRISPR et doigts de zinc) pour cibler le gène humain qui code pour Nav1.7. Des essais sur des primates non humains pour tester l'efficacité et la toxicité suivront. Les chercheurs s'attendent à déposer une demande d'IND (*Investigational New Drug*) et à commencer les essais cliniques sur l'homme dans quelques années.

Mali affirme que cette utilisation de *Cas9* *mort* ouvre la porte à l'utilisation de la thérapie génique pour cibler les maladies courantes et les affections chroniques.

Rédacteur :

Pascal Loubière, Attaché pour la Science et la Technologie à Los Angeles - attache-sdv.la@ambascience-usa.org