

#CYSTINOSE : En route vers un essai clinique ?

Point sur les travaux de recherche du laboratoire de l'University of California, San Diego.



Bonjour à tous,

Pour ceux qui ne me connaissent pas, je m'appelle Tatiana Lobry. Je suis actuellement en fin de thèse dans le laboratoire du Dr. Stéphanie Cherqui à l'University of California, San Diego, qui travaille depuis plus de 15 ans maintenant sur la Cystinose. J'ai rejoint l'équipe du Docteur Cherqui en 2013 à l'occasion de mon stage de Master grâce à une bourse d'étude de l'association Vaincre les Maladies Lysosomales. Soutien qui s'est poursuivi ensuite par une bourse de doctorant pour accompagner ces travaux vers une meilleure compréhension de la maladie et des traitements ...

Pour ceux qui me connaissent un peu plus je suis la fille de Daniel et Annick Lobry et grande sœur de Wendy, atteinte de Cystinose. Je suis pour cela très fière de pouvoir contribuer à ces travaux.

Je suis flattée que l'on m'ait invité à vous parler de mon travail à l'occasion de cette journée à Lyon et je souhaite vous présenter les 2 projets dans lesquels j'ai été impliquée durant ma thèse :

1/ Traitement par injection de cellules souches hématopoïétiques génétiquement modifiées

2/ Comprendre les conséquences biochimiques pour mieux traiter

LA CYSTINOSE

La Cystinose est causée par une mutation du gène *CTNS*, qui produit une protéine appelée cystinosine. Chez les patients atteints de Cystinose, cette protéine est incapable d'effectuer son travail qui est de permettre la sortie hors des lysosomes de la cystine, un acide aminé présent chez tout individu.

Les lysosomes, présents dans chacune de nos cellules, peuvent être comparés à des usines de recyclage et traitement des déchets, où différentes molécules sont dégradées. Dans la Cystinose, à défaut d'être évacué la cystine s'accumule dans ces lysosomes et forme des cristaux.

Le corps humain est composé de milliards de cellules formant les différents organes comme les reins, le foie ou encore le cœur et la cystinosine est présente dans chacune de ces cellules, c'est pourquoi la Cystinose peut affecter tous les organes du corps. C'est aussi pour cette raison qu'il est difficile de traiter cette maladie.

1/ Traitement de la Cystinose par injection de cellules souches hématopoïétiques génétiquement modifiées

Difficile mais pas impossible ! En effet, en 2008, Dr. Cherqui a montré pour la première fois que l'injection de cellules souches hématopoïétiques saines dans des souris atteintes de Cystinose permettait une amélioration significative de la maladie chez ces souris. Ils ont observé une diminution du taux de cystine et moins de cristaux de cystine dans les différents organes, mais aussi une amélioration de la structure et de la fonction rénale.

Les cellules souches sont des cellules qui ne sont pas encore différenciées. Une cellule rénale est une cellule rénale, elle ne pourra plus devenir une cellule de cerveau par exemple. Les cellules souches ne sont pas encore devenues des cellules de reins ou de cerveau et peuvent donc devenir n'importe quel type de cellule. Les cellules souches hématopoïétiques sont connues pour pouvoir se différencier en n'importe quel type cellulaire du sang comme les globules rouges et blancs ou encore les macrophages. Ces cellules peuvent être trouvées dans la moelle osseuse de tout individu.

Toutefois, la transplantation de ces cellules provenant d'un individu sain chez un individu malade peut mener au rejet des cellules puisque le système immunitaire de ces deux personnes est très différent. C'est pourquoi le but de notre étude est d'utiliser les cellules souches du patient, qui seront ensuite modifiées pour exprimer le gène *CTNS* non muté et finalement être réimplanté chez le patient. Nous travaillons actuellement aux études précliniques afin de commencer un essai clinique chez des patients atteints de Cystinose pour la transplantation de cellules souches hématopoïétiques modifiées génétiquement pour exprimer la cystinosine.

Des résultats encourageants sur le modèle murin

Jusqu'à maintenant nous avons prouvé l'innocuité d'un tel traitement chez le modèle animal de la Cystinose : la souris *Ctns*^{-/-}. En effet, les souris traitées ont de la protéine cystinosine dans tous leurs tissus, ce qui permet une diminution du taux de cystine (jusqu'à 50% dans la rate) et ces souris ne montrent aucun signe de tumeur ou de toxicité suite au traitement. De plus, nous avons également isolé des cellules humaines à partir de prélèvement de sang que nous avons modifiées suivant le protocole qui sera utilisé durant l'essai clinique. Une fois encore, les cellules n'ont pas montré de signe de toxicité et sont toujours capables de se spécialiser en différentes cellules sanguines.

En route vers un essai clinique

Nous allons soumettre un « Investigational New Drug », qui est un document regroupant tous les résultats que nous avons obtenus durant les études précliniques sur les souris ou les cellules humaines, à la Food and Drug Administration en mars 2018. La Food and Drug Administration est une organisation américaine similaire à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé française, qui permet la transition vers une étude sur l'humain. Si tout se passe bien, un essai clinique chez des patients atteints de Cystinose devrait commencer avant fin 2018.

La première phase de cet essai inclura 6 patients, les 4 premiers seront des adultes et si aucun effet secondaire n'est reporté chez ces premières personnes traitées, 2 patients adolescents seront alors inclus à la fin de cette étude. Ce traitement pourrait mettre la cystéamine à la retraite puisqu'une injection unique de cellules souches modifiées pourrait être suffisante pour le reste de la vie du patient.

Pour rappel : la phase 1 d'un essai clinique est la première étape d'essai chez le patient. Il a avant tout pour objectif de montrer que le traitement n'est pas toxique et est bien toléré par l'homme. Cette première phase ouvre ensuite la voie aux phases 2 et 3 qui conduisent à la mise à disposition du traitement.

2/ Comprendre les conséquences biochimiques pour mieux traiter

En parallèle de ce projet, j'étudie le mécanisme par lequel la pathologie rénale progresse dans la Cystinose. En effet, l'équipe du Dr. Corinne Antignac à Paris a trouvé une interaction entre la cystinosine et une protéine appelée galectin-3. Galectin-3 est exprimée dans tous les organes du corps humain et est impliquée dans de nombreuses fonctions biologiques. Nous avons montré que la présence de la cystinosine permettait la localisation de galectin-3 dans les lysosomes et aidait à sa dégradation par autophagie médiée par des protéines chaperonnes.

Galectin-3 a, une protéine plus présente dans le cas de la Cystinose

De plus, l'expression de galectin-3 a été trouvée significativement augmentée dans les reins de souris Cystinose comparées à des souris saines. Une souris déficiente pour cystinosine et galectin-3 a également été créée et cette souris présente une meilleure fonction et structure rénale comparée aux souris cystinotiques, suggérant un effet délétère de galectin-3 dans la Cystinose.

Une infiltration de monocytes et macrophages est également observée dans les souris cystinotiques alors que les souris déficientes en cystinosine et galectin-3 présentaient très peu de ces infiltrats. C'est pourquoi nous nous sommes tournés vers l'inflammation.

L'inflammation est une réaction naturelle du corps en réponse à une blessure ou une infection. Toutefois, lorsque ce processus est activé en permanence, il peut être nocif pour les organes, comme dans le rein des souris Cystinose. Nous avons donc mesuré la présence de protéines activant l'inflammation dans le sang de souris saines, Cystinose et déficientes pour cystinosine et galectin-3 et une protéine en particulier nous a intéressé. Cette protéine s'appelle Monocyte Chemoattractant Protein-1 (aussi appelé MCP-1), elle est libérée dans le sang afin d'aller recruter des cellules inflammatoires appelées monocytes et les emmener jusqu'au lieu où elles sont nécessaires. Nous avons trouvé que l'expression de MCP-1 dans le sang des souris cystinotiques était significativement augmentée comparée aux souris saines ou déficientes pour cystinosine et galectin-3. Cette protéine a également été trouvée augmentée dans le sang de patients atteints de Cystinose comparée à des donneurs sains. De plus, nous avons mis en évidence que galectin-3 et MCP-1 peuvent interagir ensemble.

De cause à effet : > Absence de cystinosine

>> Accumulation de galectin-3 dans les reins

>>> Libération de MCP-1 et inflammation causant le dysfonctionnement des reins.

Ces résultats suggèrent que la cystinosine permet à galectin-3 d'être transportée dans les lysosomes afin d'y être probablement dégradée. En l'absence de la cystinosine, galectin-3 n'est pas dégradée aussi rapidement qu'elle le devrait et peut donc s'accumuler dans les reins des souris, ce qui mène à la libération de MCP-1 dans le sang et donc au recrutement de cellules pro-inflammatoires causant le dysfonctionnement des reins.

Une meilleure compréhension pour mieux traiter ...

Cette découverte permet le développement de nouvelles thérapies pour la Cystinose. En effet, un inhibiteur de galectin-3 existe déjà et est en essai clinique dans le cadre du cancer. De plus, l'indométacine, qui est déjà utilisé dans la Cystinose pour réduire la quantité d'eau absorbée et d'urine produite quotidiennement chez les patients, est connu pour être un inhibiteur de l'expression de galectin-3 et de MCP-1. Ce traitement pourrait permettre de ralentir la progression de la maladie et reculer l'âge de transplantation rénale chez les patients atteints de Cystinose.



Bonjour à tous,

Nous sommes heureux d'accompagner le déroulement de cette journée Cystinose qui n'en doutons pas va être riche d'informations et d'échanges. Actuel Président de l'association VML? je suis le papa de Camille et Mélyne, atteintes de la maladie de Maroteaux-Lamy, une autre maladie lysosomale.

C'est avec beaucoup d'espoir que nous suivons l'avancée des travaux du laboratoire du Dr Cherqui. Nous sommes aujourd'hui à la veille d'un essai clinique qui pourrait ouvrir la voie à un traitement de pointe pour la Cystinose. L'association VML est heureuse de pouvoir accompagner financièrement ces recherches en finançant le Doctorat de Tatiana Lobry. Une contribution d'un peu plus de 100 000 € en 4 ans. Un investissement pour lutter contre la Cystinose et des connaissances pour aborder le traitement d'autres maladies.

Déjà en 2001, VML apportait son soutien à un projet du Dr Cherqui pour une étude de *la localisation subcellulaire de la cystinosine et construction d'un modèle animal pour la cystinose*. Nous étions alors encore loin d'un espoir de traitement, mais 15 ans plus tard ces travaux aboutissent. Le second sujet d'étude de Tatiana s'inscrit dans cette dimension de compréhension des mécanismes biochimiques qui conduisent à envisager d'autres pistes thérapeutiques pour lutter contre la maladie.

FINANCER LA RECHERCHE, NOTRE AFFAIRE A TOUS !

Qu'ils soient publics ou privés, les laboratoires sont contraints au quotidien par des besoins financiers (matériel, rémunération des équipes ...) et, malheureusement, la capacité à financer une étude plutôt qu'une autre peut les conduire à faire des choix de recherche différents. En ayant la capacité de soutenir financièrement des projets, des chercheurs, nous **devenons acteur de notre combat**. Nous pouvons **activer, accélérer des recherches** sur nos maladies.

SOLIDARITE , Un pour Tous, Tous pour Un !

La solidarité est au cœur du projet de VML. Une solidarité présente entre les plus de cinquante maladies lysosomales qui nous concernent. Alors qu'individuellement nous sommes Rares, c'est elle qui nous permet de mettre en commun les efforts de chacun pour collecter des fonds (appel aux dons, opération de collecte ...) et financer les projets de recherche les plus porteurs. En soutenant aujourd'hui ce projet de recherche sur la Cystinose, nous souhaitons contribuer à l'émergence d'un traitement spécifique, mais aussi à la mise au point d'une technique qui pourra peut être s'appliquer à d'autres pathologies comme l'expérience nous l'a démontré.

Depuis 1990, l'association Vaincre les Maladies Lysosomales a financé plus de 320 projets de recherche pour un montant de près de six millions d'euros. Aujourd'hui plusieurs soutiens apportés par VML au fil du temps servent dans l'élaboration de solutions thérapeutiques de pointes. Cela doit nous encourager à poursuivre notre mobilisation. Nous vous invitons à vous y associer d'une manière ou d'une autre.

Belle journée à tous

Stéphane Antolin

Papa et Président VML