

Traitement potentiel pour la Dystrophie Myotonique

Nous vous envoyons cette étude importante effectuée à Osaka au Japon mais également en Pologne. Cette étude met en évidence le premier traitement de la Dystrophie Myotonique par une molécule/drogue approuvée par la FDA. Après avoir testé le remède sur des cellules de souris atteinte de la Dystrophie Myotonique de Type 1 les résultats se sont montrés satisfaisants et favorables à la guérison de la DM1. Voici quelques points forts de l'étude.

Abstrait:

[Ann Clin Transl Neurol](#). 2015 Dec 10;3(1):42-54. doi: 10.1002/acn3.271. eCollection 2016.

L'administration orale d'érythromycine réduit la toxicité RNA de la Dystrophie myotonique.

[Nakamori M](#)¹, [Taylor K](#)², [Mochizuki H](#)¹, [Sobczak K](#)², [Takahashi MP](#)¹.

Informations sur l'auteur

Abstrait

OBJECTIF:

La dystrophie myotonique de type 1 (DM1) est causée par l'expansion d'une répétition de CTG dans la région non-traduite 3' de la DMPK. Les transcriptions contenant un CUG expansé répété (CUG (exp)) résulte à la formation de surplus toxique en formant des foyers ribonucléiques qui bloque le facteur alternatif d'épissage "muscleblind-like" 1 (MBNL1). Bien que plusieurs petites molécules améliorent la toxicité de l'acide ribonucléique, aucune molécule n'est prête à être utilisée cliniquement à cause du manque de données. Ici, nous avons entrepris d'effectuer un mappage pour identifier une molécule fiable, efficace et sans danger pour effectuer des tests cliniques sur la DM1.

MÉTHODES:

Nous avons examiné l'activité inhibitrice des petites molécules et l'interaction entre le CUG (exp) et le MBNL1 par séquestration "in vitro" et des titrages fluorescents. Nous avons étudié les effets des composants clé des cellules modèles de la DM1 en évaluant la réduction des foyers et de l'épissage de secours (rescue splicing). Nous avons aussi testé le désépissage (missplicing) et la mytonie chez les souris modèle atteintes de DM1.

RÉSULTATS:

Parmi les 20 petites molécules approuvées par la FDA testés, l'érythromycine a montré la meilleure compatibilité avec CUG (exp) et une capacité d'inhiber son lien avec la MBNL1. L'érythromycine a réduit la formation de foyers et le désépissage de secours (rescue missplicing)

des modèles cellulaires de la DM1. L'administration orale et systémique de l'érythromycine aux souris modèles atteintes de DM1 a montré des signes d'anti-épissages (splicing reversal) et une amélioration de la myotonie sans toxicité. Une administration orale à long terme de l'érythromycine avec une dose équivalente de celle utilisée pour les humains a également amélioré l'anomalie d'épissage chez les souris modèles atteintes de DM1.

INTERPRÉTATION:

Le traitement d'érythromycine par voie orale, qui a été sagement utilisé sur l'Homme avec une très bonne tolérance, peut être une thérapie prometteuse pour la DM1.

Voici quelques extraits de l'étude. L'étude complète peut être téléchargée ici.

“L'érythromycine a également une vertu anti-inflammatoire sur la trachée, et un traitement basé sur une administration orale d'érythromycine à petite dose sur le long terme a été établi pour la broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO). Parce qu'un niveau constant et égal, d'agent thérapeutique peut fournir une inhibition constante pour des interactions CUGexp-MBNL1, une administration orale d'érythromycine à long terme serait plus pertinente et confortable pour traiter la DM1 plutôt que d'utiliser la méthode des injections parentérales périodiques. Nous avons, bien sûr, observé une correction de l'épissage sur les souris modèles de DM1 avec l'administration d'une dose d'érythromycine qui convient à l'homme (50 ou 100 mg/kg par jour). C'est un résultat très encourageant et qui nous annonce l'avenir du DM1 car la dose d'érythromycine éthylsuccinate administrée aux souris à long terme par voie orale serait égale à ~10 mg/kg par jour pour un adulte humain, en se basant sur les rapports qui lient l'Homme et la souris, ce qui est parmi la fourchette des doses recommandées pour les personnes atteintes de BPCO.”

“Dans une étude précédente, l'érythromycine ester éthylsuccinate a été testée pour améliorer la vidange gastrique chez les patients atteints de DM1 lorsqu'une dose de 50-200mg/jour est administrée pour 4 semaines. Aucun changement gastrique important n'a été remarqué lors de l'étude, quelques symptômes gastro-intestinaux, incluant des nausées, la capacité à manger, et la diarrhée, ont été atténués chez les patients atteints de DM1. Bien que le dosage d'érythromycine était relativement bas, et les muscles squelettiques n'ont pas été évalués, de telles améliorations peuvent avoir été produites par la neutralisation du RNA toxique.”

Toutefois, il existe un avertissement cardiaque avec ce médicament!

L'érythromycine a montré induire une prolongation des intervalles-QT chez certains patients en bloquant les canaux de potassium différenciés redresseurs. Les anomalies de la conduction cardiaque sont des symptômes critiques dans la DM1, parfois menant à la mort subite. Bien que la manifestation majeure et la prolongation de l'intervalle PR et la durée du QT, plusieurs études

démontrent un intervalle prolongé de QT dans DM1.41 Donc, une attention particulière est requise pour l'administration de l'érythromycine chez les patients atteints de DM1.

L'auteur conclut avec la déclaration suivante:

“ Nos études révèlent l'érythromycine comme la première petite molécule FDA approuvée qui améliore l'anomalie d'épaisseur sur DM1 pour une dose humaine normale. En plus de son potentiel pour les thérapies de combinaisons avec les oligonucléotides antisens qui dégradent le RNA toxique, le traitement à l'érythromycine montre des avantages cliniques, de par son efficacité par administration orale, peu cher, et remarquablement sûr comme indiqué par son utilisation pour les maladies pulmonaires. Nos résultats ouvrent des perspectives pour une thérapie DM1, en utilisant l'érythromycine. De plus, la disponibilité d'informations détaillées sur la sécurité de l'érythromycine accourt à la préparation de l'essai clinique.”

L'auteur prévoit de prochaines études sur l'Homme. L'étude de la Dystrophie Myotonique avance petit à petit... Jusqu'à ce que ce que la cause principale de mort est liée à la respiration ou une attaque cardiaque soudaine. Ce médicament peut être candidats pour les patients en fin de vie ou pour ceux ayant contractés une forme congénitale de la maladie.