

Pistes thérapeutiques Gangliosidose GM2

jeudi 16 février 2017, par [Francois](#)

Plusieurs thérapies expérimentales ont été ou sont actuellement étudiées pour la Gangliosidose GM2 (maladies de Sandhoff et Tay-Sach). Elles se répartissent selon 5 modes de traitement.

Informations Lysosome.Info VML - février 2017



Le traitement par enzyme de substitution. Puisque la maladie est due à un déficit d'enzyme, l'idée de compenser ce déficit par l'apport d'une enzyme produite industriellement est séduisante. C'est une voie thérapeutique qui existe déjà pour d'autres maladies lysosomales comme la maladie de Gaucher. La voie d'administration intraveineuse pose le problème d'accéder aux cellules du cerveau qui sont protégées du système sanguin par une barrière naturelle. Cette tentative n'a apporté aucun bénéfice. Cependant, l'administration directement dans le cerveau, a permis chez les souris Sandhoff une légère prolongation de leur survie en comparaison avec celle des souris Sandhoff non traitées.

Le traitement par inhibition de substrat consiste à diminuer la production des gangliosides. Chez les souris Sandhoff traitées par une molécule inhibitrice appelée miglustat, lorsque le traitement est apporté dans les toutes premières semaines de vie (bien avant le développement des signes cliniques) l'espérance de vie a pu être augmentée de 40%. Par contre, donner plus tardivement, le traitement n'apporte plus de bénéfice aux souris malades. Chez 2 enfants ayant une forme infantile de la maladie de Tay-Sachs, qui ont été traités après le début des signes cliniques, le miglustat n'a pas permis d'arrêter la progression de la maladie.

Le traitement par molécule chaperon. Certaines mutations de gènes ont pour conséquence de produire une enzyme qui n'aura pas sa forme habituelle et qui du coup ne pourra pas être transportée jusqu'au lysosome et/ou travailler correctement. La molécule chaperon est une petite protéine qui va aider ces enzymes à retrouver leur forme originelle, les stabiliser et donc leurs permettre d'être à nouveau fonctionnelles. Jusqu'à ce jour, cette approche thérapeutique n'a pas permis d'obtenir de résultats bénéfiques.

Le traitement par la greffe de moelle osseuse n'a pas permis d'obtenir les résultats espérés chez des enfants Tay-Sachs. Un effet synergique d'un double traitement par greffe de moelle et inhibiteur de substrat a été observé chez les souris Sandhoff. Mais chez des malades Tay-Sachs, l'association du miglustat à la greffe de moelle n'a pas amélioré le devenir de ces patients.



La thérapie génique est étudiée activement chez les souris Sandhoff et les chats. Des résultats indiquant une augmentation de la survie des animaux, une diminution de la surcharge en GM2 dans les cellules du cerveau ainsi que la présence d'enzyme active, et une amélioration de la fonction neurologique sont autant d'encouragements à poursuivre dans cette voie. Ils restent cependant encore plusieurs points à évaluer avant d'envisager un essai chez l'homme.

Delphine GENEVAZ