

Publication

Une nouvelle méthode de traitement contre l'hypercalcémie

Entretien avec les chercheurs Dr Daniel Metzger & Dr Gilles Laverny



Une étude publiée dans la revue Nature Communications par Gilles Laverny et Daniel Metzger (Institut de Génétique et de Biologie Moléculaire et Cellulaire, Université de Strasbourg), en collaboration avec Natacha Rochel (IGBMC), Arnaud Molin (Hôpital Universitaire de Caen) et Agnès Linglart (Filière OSCAR, CRMR CAP, Hôpital Bicêtre Paris Sud) a permis d'identifier une petite molécule qui permet de normaliser les taux de calcium lors d'une hypercalcémie induite par une surproduction de vitamine D.

Présentation des chercheurs

Daniel Metzger est ingénieur de formation. Pendant son doctorat, il s'est intéressé aux récepteurs nucléaires, une famille de protéines contrôlant l'expression de gènes en réponse aux hormones. Il a intégré le CNRS comme chargé de recherche en 1995 où il a étudié les relations structure-fonction des récepteurs aux œstrogènes, et a mis au point une technique génétique permettant de déterminer la fonction de gènes in vivo et de générer des modèles mimant les pathologies humaines. Il est actuellement directeur de recherche au CNRS et son équipe étudie les rôles physiopathologiques des

récepteurs nucléaires.

Gilles Laverny est biologiste. Il a effectué sa thèse dans une société de biotechnologie où il s'intéressait aux potentiels thérapeutiques des agonistes du récepteur de la vitamine D pour les maladies inflammatoires du colon et de l'intestin. Lorsqu'il intègre l'équipe du Dr Metzger, il se focalise sur la compréhension des voies de signalisation de la vitamine D dans des conditions physiopathologiques, notamment dans la régulation du calcium.

Genèse du projet

Lors d'une réunion de travail, le Pr Linglart a soulevé l'absence de traitement efficace pour les pathologies induites par une surproduction de vitamine D qui entraîne une surexpression des gènes responsables de l'assimilation du calcium. Cette maladie rare touche 5/10 000 personnes par an. Si le taux de calcium n'est pas normalisé, les conséquences peuvent être graves et le pronostic vital engagé. A ce jour, les traitements contre l'hypercalcémie induite par une surproduction de vitamine D ont une efficacité limitée et provoquent des effets secondaires importants sur le foie et les reins ou conduisent à des problèmes de croissance chez les enfants. Il y avait donc un enjeu thérapeutique à identifier de nouveau traitement.

Quel est l'objectif de l'étude ?

L'objectif de l'étude de l'équipe de l'IGBMC était d'identifier une molécule qui va empêcher la surproduction des gènes responsables de l'hypercalcémie induite par de fortes concentrations de vitamine D. La difficulté étant que cette molécule ne devait pas complètement bloquer l'activité de la vitamine D, le risque étant une hypocalcémie qui induit des complications sévères. Par chance, l'équipe de Natacha Rochel possédait des molécules ayant certaines de ces propriétés dans des systèmes cellulaires.

Les expérimentations in-vivo ont montré qu'un composé avait bien une activité antagoniste en présence de forts taux de vitamine D, mais qu'il pouvait également agir comme un agoniste partiel dans des conditions physiologiques, évitant ainsi l'hypocalcémie. Cette propriété très singulière ouvre une perspective thérapeutique très intéressante. Par la suite, un travail considérable a été réalisé par l'équipe pour mettre en évidence le mécanisme d'action et mieux comprendre comment fonctionnent les voies de signalisation de la vitamine D. Un passage en phase préclinique est aujourd'hui à l'étude.