



Communiqué de presse
Le 03 décembre 2009

Chirurgie du gène **Des chercheurs démontrent la faisabilité du saut d'exon** **pour des malades atteints de dysferlinopathies**

L'équipe de Nicolas Lévy de l'Université de la Méditerranée (Inserm UMR_S 910 "Génétique Médicale et Génomique Fonctionnelle", Faculté de Médecine de Marseille), en collaboration avec les équipes de Luis Garcia et Vincent Mouly/Gillian Butler-Browne à l'Institut de Myologie (UPMC/Paris 6/Inserm UMR_S 974, CNRS UMR 7215, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière), vient de démontrer la pertinence et la faisabilité du saut d'exon dans certains cas de dysferlinopathies, un groupe de dystrophies musculaires. Le saut d'exon, un traitement déjà à l'étude chez l'Homme pour la myopathie de Duchenne, pourrait donc être une voie thérapeutique pour d'autres maladies neuromusculaires. Des travaux publiés online le 1er décembre 2009 dans *Human Mutation* et financés notamment grâce aux dons du Téléthon.

Les dysferlinopathies représentent un groupe hétérogène de dystrophies musculaires récessives ayant en commun des anomalies dans le gène de la dysferline, une protéine impliquée notamment dans la réparation de la membrane des fibres musculaires. Les plus fréquentes de ces maladies sont la dystrophie musculaire des ceintures 2B (LGMD2B) et la myopathie distale de Miyoshi. La première se traduit par une atteinte des muscles des épaules (ceinture scapulaire) et du bassin (ceinture pelvienne) tandis que la seconde touche principalement les extrémités des membres (jambes, pieds, avant-bras, mains).

A ce jour, plus de 350 anomalies différentes du gène ont été identifiées, des mutations qui se manifestent par des symptômes plus ou moins sévères selon les malades. Or, en 2006, en étudiant une famille concernée par une dysferlinopathie, l'équipe de Michael Sinnreich de l'Institut neurologique de Montréal a constaté que la mère de deux filles sévèrement atteintes, était elle-même très tardivement et peu atteinte. En y regardant de plus près, les chercheurs ont découvert que cette mère portait la même mutation que ses filles sur un des deux chromosomes, mais que, sur l'autre chromosome, l'exon 32 était naturellement absent.

A partir de ces résultats, l'équipe de Nicolas Lévy de l'Inserm et de l'Université de la Méditerranée (Marseille), en collaboration avec les équipes de l'Institut de Myologie (Paris), a imaginé reproduire ce saut d'exon naturel en laboratoire sur des cellules de patient présentant des mutations de l'exon 32. L'objectif était donc de reproduire sur ces cellules porteuses d'une mutation dans l'exon 32, une situation similaire à celle observée pour la patiente décrite par l'équipe de Michael Sinnreich, associée à une atteinte très modérée. Pour cela, ils se sont appuyés, grâce à la collaboration avec les équipes de Luis Garcia et Vincent Mouly/Gillian Butler-Browne, sur les différentes techniques qui sont aujourd'hui à l'étude pour la dystrophine, la protéine dont la déficience est à l'origine des myopathies de Duchenne et de Becker, mais également pour d'autres maladies neuromusculaires. Dans un premier temps,

trois oligonucléotides antisens synthétiques* ont été testés permettant d'identifier deux zones du génome à cibler pour favoriser le saut de l'exon 32. Les chercheurs ont alors ciblé ces deux zones à l'aide d'un gène U7 produisant un ARN antisens, lequel a été apporté aux cellules malades grâce à un lentivirus. Au terme de ces travaux, que ce soit avec les oligonucléotides antisens seuls ou apportés par un lentivirus, les chercheurs ont pu observer, dans les cellules traitées, un ARN tronqué dans lequel l'exon 32 a été supprimé. Ceci a donc permis de supprimer dans les cellules de patient la mutation préalablement présente dans l'exon 32. En d'autres termes, ils ont montré la faisabilité et la pertinence du saut de l'exon 32.

Ces travaux ouvrent la voie à un essai thérapeutique par saut d'exon pour les malades présentant des anomalies situées dans l'exon 32. D'ores et déjà, les chercheurs disposent d'une base de données UMD-DYSF, développée en collaboration avec l'équipe Christophe Bérout (IURC Montpellier) qui comporte la totalité des mutations rapportées à ce jour dans la littérature dont plus de la moitié provient de malades suivis à Marseille et Paris. Grâce à cette base et à la base néerlandaise Leiden Muscular Dystrophy pages ©, les médecins marseillais et parisiens ont identifié une vingtaine de malades atteints de dysferlinopathies susceptibles d'être concernés pour ce seul exon 32. Enfin, même si certaines parties du gène de la dysferline sont indispensables à son bon fonctionnement, les chercheurs estiment que d'autres exons que le 32 pourraient également être « ciblés » par une approche thérapeutique par saut d'exon.

*des petits bouts d'ADN synthétisés en laboratoire qui viennent se coller à l'ARN pré-messager pendant sa conversion en ARN messenger

Le saut d'exon, qu'est-ce que c'est ?

Un gène est composé d'introns et d'exons, ces derniers désignant la partie codante du gène qui renferme l'information nécessaire à la synthèse de la protéine. Le saut d'exon consiste à intervenir au moment de la transcription du gène en protéine pour éliminer les exons porteurs d'anomalies génétiques. La protéine qui en résulte alors est tronquée mais fonctionnelle.

Pour en savoir plus

"Efficient Bypass of Mutations in Dysferlin Deficient Patient Cells by Antisense-Induced Exon Skipping"

Nicolas Wein,¹ - Aurélie Avril,² - Marc Bartoli,¹ - Cyriaque Beley,² - Soraya Chaouch,² - Pascal Laforêt,³ - Anthony Behin,³ - Gillian Butler-Browne,² - Vincent Mouly,² - Martin Krahn,^{1,4} - Luis Garcia,^{2*} and Nicolas Lévy^{1,4*£}

1- Université de la Méditerranée, Inserm UMR_S 910 "Génétique Médicale et Génomique Fonctionnelle", Faculté de Médecine de Marseille, France;

2- Université Pierre et Marie Curie/Paris 6/Inserm UMR_S 974, CNRS UMR 7215, Institut de Myologie, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, Paris, France;

3- Centre de référence de pathologie neuromusculaire Paris Est, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, AP-HP, Paris, France;

4- Département de Génétique Médicale, Hôpital d'enfants de la Timone, AP-HM, Marseille, France.

Human Mutation, Volume 30 Issue 12 (December 2009)

Contacts Presse :

AFM : Stéphanie Bardon/Marie Rocher Tél : 01 69 47 28 28 – presse@afm.genethon.fr