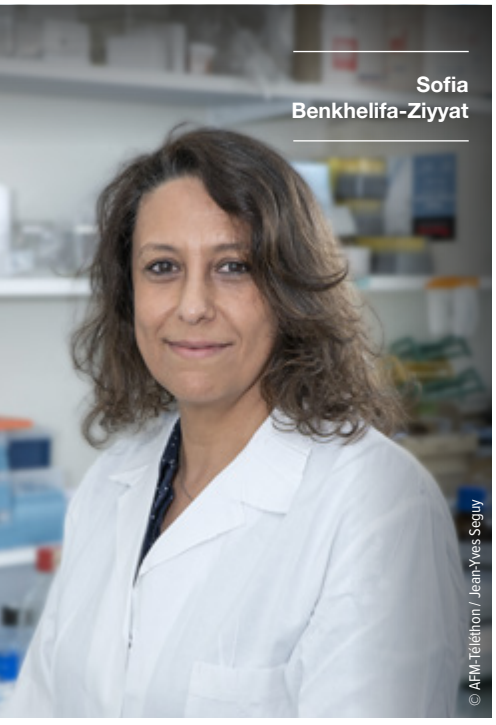
AMÉLIORER LE RECYCLAGE CELLULAIRE… ET LA THÉRAPIE GÉNIQUE

Des chercheurs de l'Institut de Myologie et de Généthon montrent que l'entretien et le recyclage du contenu des cellules musculaires sont perturbés dans la dystrophie musculaire de Duchenne.
En réparant leur système d'auto-nettoyage des cellules musculaires, la thérapie génique pourrait gagner en efficacité. ▸ Françoise Dupuy-Maury

Les bénéfices de la thérapie génique à base de micro-dystrophine pour la myopathie de Duchenne (DMD) sont indéniables, mais ils restent parfois partiels. Une des raisons de cette limite réside dans le talon d'Achille des cellules musculaires malades : leurs mécanismes de « contrôle qualité », essentiels pour elles, et aujourd'hui au cœur de nombreuses recherches. Ainsi, le travail de Sofia Benkhelifa-Ziyyat, directrice de recherche dans l'équipe de Marc Bitoun à l'Institut de Myologie, a mis en évidence un dysfonctionnement très précoce d'un de ces mécanismes : la voie endolysosomale qui conditionne la formation et le bon fonctionnement des acteurs clés du recyclage, les lysosomes[1]. De son côté, Abbass Jaber, de l'équipe d'Isabelle Richard à Généthon, a démontré, chez des modèles murins de la DMD, que le tréhalose, un sucre connu pour restaurer l'activité des lysosomes, augmente l'efficacité de la thérapie génique[2].


Sofia Benkhelifa-Ziyyat
© AFM-Téléthon / Jean-Yves Seguy

Les lysosomes sont des vésicules présentes dans les cellules, renfermant des enzymes – des protéines, sortes de détergents – qui **« digèrent » les protéines endommagées ou dysfonctionnelles, les propres organites vieillissants ou devenus inutiles de la cellule, recyclant une partie et éliminant le reste.** Ainsi, la cellule reste « propre » et donc 100 % opérationnelle.

Un problème de maturation et de renouvellement

Il s'avère que les lysosomes se forment à partir d'autres vésicules, **les endosomes précoces** qui évoluent en **endosomes tardifs** puis en **lysosomes acides**. Or, dans les muscles de jeunes malades, et de modèles murins et canins de la DMD, l'équipe de Sofia Benkhelifa-Ziyyat a observé une accumulation d'endosomes précoces hypertrophiés et dont l'acidification progressive est altérée. **Ces vésicules semblent « bloquées » à un stade immature,** et contribueraient à engorger le système de recyclage cellulaire. Toujours selon ces travaux, ce blocage de la maturation serait dû à la surexpression de la protéine Rab5, consécutive à l'absence de dystrophine. De fait, les endosomes précoces reprennent leur évolution normale quand l'expression de Rab5 est diminuée dans des cellules de malade, ou quand son niveau est normalisé suite à la restauration de la dystrophine dans le modèle canin de la DMD.

En parallèle, Abbass Jaber vient, quant à lui, d'identifier l'existence de dommages propres aux lysosomes. Plus précisément, il a montré qu'ils sont plus nombreux, plus gros et moins acides que la normale, que leur activité « digestive » est moindre, et que leur membrane est perméable. Par ailleurs, alors que d**ans ce contexte de « stress lysosomal », une cellule saine est capable de réparer les lysosomes endommagés et/ou de les remplacer de manière optimale, la cellule malade ne le fait que partiellement.** La raison notamment : dans la cellule

dystrophique, même si le facteur impliqué dans la biogenèse des lysosomes reçoit bien le signal qu'il doit s'activer, une quantité insuffisante atteint le noyau. Par conséquent, le remplacement des lysosomes ne se fait qu'à moitié… Enfin, les chercheurs ont également observé que la cellule malade tente d'éliminer vaille que vaille ses lysosomes endommagés, ce qui pourrait sur-occuper son système d'auto-nettoyage au détriment du traitement d'autres déchets.

Réparer ces organites pour renforcer la thérapie génique

Face à ce constat, Abbass Jaber et ses collègues de Généthon ont évalué, chez un modèle murin de la DMD, l'effet de l'administration d'une thérapie génique à base de micro-dystrophine. Plus la dose est élevée, plus la perméabilité de la membrane des lysosomes diminue, mais des dommages subsistent, y compris quand presque toutes les fibres musculaires expriment la micro-dystrophine. Ils ont ensuite traité ce même modèle murin avec le tréhalose seul ou combiné à une dose sous-optimale de thérapie génique. Comme attendu, le tréhalose diminue le stress lysosomal. Mais la combinaison des deux traitements montre de bien meilleurs résultats avec un système lysosomal qui fonctionne normalement, une meilleure structure des fibres musculaires, une diminution notable de la fibrose et de l'inflammation, et une amélioration de la fonction musculaire chez les souris traitées.

Comme le soulignent les chercheurs de Généthon et de l'Institut de Myologie, même s'il reste à déterminer si le dysfonctionnement des endosomes précoces et des lysosomes est une cause ou une conséquence de l'évolution de la maladie, réparer ces organites pour rétablir un fonctionnement optimal de la cellule est une voie à explorer pour renforcer l'efficacité de la thérapie génique.

[1] J. Chassagne, *et al. Am J Pathol*. Septembre 2025 ; 195 (9) : 1627-1642. Doi : 10.1016/j.ajpath.2025.05.007.
[2] A. Jaber, *et al. Sci Adv*. 24 octobre 2025 ; 11 (43) : eadv6805. Doi : 10.1126/sciadv.adv6805.

© AFM-Téléthon / Jean-Yves Seguy

Abbass Jaber

© AFM-Téléthon / Christophe Hargoues

Le tréhalose, un sucre aux multiples usages

En Europe, le tréhalose est autorisé dans l'alimentation depuis 2001. C'est également un excipient de vaccins et de biothérapies, et des cosmétiques en renferment. Il est aussi utilisé comme collyre et a alors le statut de « dispositif médical ». Enfin, il fait l'objet d'essais cliniques en tant que médicament potentiel. Dans ce cadre, il est administré le plus souvent par voie intraveineuse.