



La découverte d'un mini-gène fonctionnel ouvre une nouvelle voie thérapeutique dans les 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 Timone et AP-HM) a identifié un «mini-gène» dysferline naturellement fonctionnel et démontré son efficacité fonctionnelle in vitro et in vivo. Ce travail mené en collaboration avec l'équipe d'Isabelle Richard (CNRS UMR8587 LAMBE) du laboratoire Généthon ouvre la voie d'une thérapie génique par transfert d'un «minigène» dans les dysferlinopathies, un groupe de dystrophies musculaires.

Des travaux publiés le 22 septembre 2010 dans Science Translational Medicine et soutenus par l'AFM 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 normalement localisée à la membrane des cellules musculaires où elle joue un rôle essentiel dans les phénomènes de réparation membranaire. 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). Il n'existe à ce jour aucun traitement curatif pour ces maladies.

C'est en étudiant la physiopathologie des dysferlinopathies à travers la plus grande cohorte mondiale de malades que les chercheurs marseillais ont découvert une patiente présentant une forme tardive et modérée de la maladie malgré une importante délétion du gène. Les chercheurs ont pu démontrer que le « mini-gène » ainsi créé conduisait à la production d'une «mini-dysferline» naturelle, tronquée mais au moins partiellement efficace. La taille du gène normal de la dysferline ne permettant pas de l'inclure dans un vecteur de thérapie génique, les chercheurs ont imaginé exploiter ce phénomène en fabriquant une version raccourcie du gène de la dysferline ne comportant que les séquences codantes observées chez la patiente. Ils ont ensuite transféré ce gène, au moyen d'un vecteur AAV, dans les muscles d'un modèle murin de la maladie. Ils ont alors pu constater la production d'une mini-dysferline dans la membrane des cellules musculaires ainsi que sa capacité à réparer, en partie mais de manière efficace, cette membrane musculaire *in vivo*.

Pour Nicolas Lévy : «Notre principe est toujours de partir du malade pour revenir

au malade. En pratique, c'est l'étude de la maladie et de sa physiopathologie chez nos patients qui nous permet de définir des stratégies thérapeutiques. Ainsi, c'est grâce à l'étude de notre cohorte de patients et à la collaboration active de cliniciens dans le cadre d'un réseau national, que nous avons pu identifier une forme atypique et modérée de dysferlinopathie qui nous a conduits à imaginer cette nouvelle stratégie thérapeutique utilisant un mini-gène. Nous avons démontré son efficacité in vitro et in vivo et il nous faut maintenant poursuivre nos travaux pour pouvoir, à terme, la proposer aux patients. »

En effet, en montrant que la dysferline ne nécessite pas d'être complète pour remplir son rôle principal, l'équipe marseillaise ouvre la voie à de nouvelles perspectives thérapeutiques par transfert de gène ou par saut d'exon pour ce groupe de dystrophies musculaires.

Pour en savoir plus

"A naturally occurring human minidysferlin protein repairs sarcolemmal lesions in a mouse model of dysferlinopathy"
Martin Krahn1,2*, Nicolas Wein1*, Marc Bartoli1,3*, William Lostal3, Sébastien Courrier1, Nathalie Bourg-Alibert3, Karine Nguyen1,2, Christophe Vial4, Nathalie Streichenberger5, Véronique Labelle2,

Danielle DePetris1, Christophe Pécheux2, France Leturcq6, Pierre Cau1, Isabelle Richard3 and Nicolas Lévy1,2,£
*Authors who contributed equally to this work

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

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

3 Généthon, CNRS UMR8587 LAMBE, Evry, France.

4 Hôpital neurologique Pierre Wertheimer, Lyon, France.

5 Service de neuropathologie, hôpital neurologique, CHU de Lyon, France.

6 Laboratoire de Biochimie Génétique, Hôpital Cochin, AP-HP, Paris, France.

Science Translational Medicine, Vol 2, n°50, 22 septembre 2010

AFM : Stéphanie Bardon/Géraldine Broudin - **Tél**: 01 69 47 28 28

Email : presse@afm.genethon.fr
Université de la Méditerranée : Delphine Bucquet - **Tél**: 06 12 74 62 32
Email : delphine.bucquet@univmed.fr

En Bref ... En Bref...

Nomination à la tête de Genzyme en France



Christian Deleuze succède, à compter du 1er septembre, à Frédéric Turner en qualité de Président de Genzyme France et Afrique du Nord, Président de Genzyme Polyclonaux et

Président Directeur Général de Myosix. Frédéric Turner reprend à Rio de Janeiro la direction de l'Amérique Latine basée au Brésil (27 pays de l'Argentine au Mexique).

« C'est un homme de grande qualité, doté d'un splendide intellect, d'une grande humanité et droiture » déclare Frédéric Turner à propos de Christian Deleuze « Il y a 7 ans, il est venu soutenir la cause de la maladie orpheline chez Genzyme. Nous avons pu apprécier sa générosité et son engagement. Son expérience dans le monde du soin et de la santé est très complète, sa réputation y est excellente. Il rejoint aujourd'hui Genzyme pour les bonnes raisons, la première étant notre engagement incessant vis-à-vis des patients ».

Genzyme en France regroupe aujourd'hui 600 personnes réparties entre Saint Germain en Laye, les régions françaises, Lyon (activités de production), l'Outre Mer et l'Afrique du Nord. En sus des causes auxquelles Genzyme en France est classiquement associé : besoins médicaux non satisfaits, innovation thérapeutique de rupture, bon soin, maladie orpheline et productivité de la recherche ; l'équipe française militera également pour

l'émergence de la biotech française, les ponts recherche privée / recherche publique, la bioproduction en France soit en tant que membre d'associations industrielles (Biotech Pharma, France Biotech, ou Agipharm), soit en tant qu'entité individuelle.

Au cours des dernières années, Genzyme en France s'est particulièrement illustré dans des partenariats scientifiques (Fovea, Manros, Tc Land, Myosix...) et dans le développement de capacités françaises de bioproduction. Le site à Lyon est ainsi l'une des réalisations les plus emblématiques au sein de la biopôle lyonnaise. Ces investissements au service de l'économie française et de son développement ont été récompensés à plusieurs reprises par le C.S.I.S. ou le Ministère de l'Industrie (Invest in France).

Christian Deleuze, Docteur en médecine et diplômé de l'ESSEC est âgé de 46 ans. Il fait ses premières armes au sein de l'équipe médicale de Bayer Pharma puis poursuit son parcours au sein des Laboratoires Searle, Pharmacia et Pfizer, où il est en charge du lancement de Celebrex. Directeur marketing, il participe activement aux processus de fusion des groupes Pharmacia puis Pfizer. Fort d'une expérience de 15 années dans l'industrie pharmaceutique, il intervient aussi bien dans la stratégie internationale que dans des opérations marketing en France et à l'international.

Manager confirmé, il se distingue par son leadership, sa vision, son sens de l'organisation et son indépendance d'esprit. Christian Deleuze s'est toujours investi dans la formation. Il assure depuis plusieurs années, une mission de Professeur Associé à l'ESSEC ou à HEC. Depuis juin 2003, il était à la tête de Sankyo Pharma puis de Daiichi Sankyo France, filiale du 15ème groupe pharmaceutique mondial, qu'il a créée. Il quitte aujourd'hui la première filiale Européenne du groupe avec plus de 500 salariés.

www.genzyme.fr

BRUKER

Vertex

Le sommet en spectroscopie IRTF

Performance

Les spectromètres de la série VERTEX FT-IR sont réputés pour leur fiabilité et leur précision. Ils utilisent le technologie "MultiScan™".

Flexibilité

La série Vertex offre une grande variété de configurations personnalisées pour les applications les plus exigeantes.

Système de base en R&D

La VERTEX 70 est un spectromètre IRTF pour des utilisations allant de la routine à des expériences de recherche et d'ingénierie. Elle combine à un prix compétitif la flexibilité et la précision de la technologie MultiScan™.

Broker Optics S.A. et
4 8300 Route de Lyon
Paris de la Méditerranée - 13015
11 Avenue du Commerce
13015 Marseille La Vierge Cedex 2
Tel : 44 23 07 04 07 - 01 44 23 07 04 07
www.brukeroptics.fr

Pour plus d'informations: www.brukeroptics.com

think forward

FT-IR