

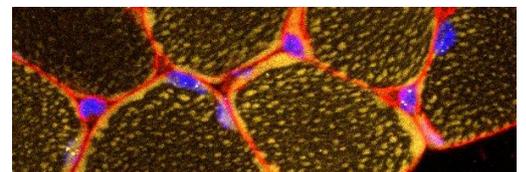
## CRISPR-Cas9 Première preuve de concept *in vivo* dans la dystrophie myotonique de Steinert, une maladie neuromusculaire

L'équipe d'Ana Buj Bello, chercheuse d'une unité Inserm à Généthon, le laboratoire de l'AFM-Téléthon, a réalisé la première preuve de concept d'une approche CRISPR-Cas9 dans un modèle murin de la dystrophie myotonique de Steinert, la plus fréquente des maladies neuromusculaires de l'adulte. En effet, grâce à cette approche d'édition du génome, les triplets CTG dont la répétition dans le gène *DMPK* sont responsables de la maladie, sont « coupés » et éliminés, et les agrégats d'ARN toxiques sont diminués dans les cellules des modèles testés. Forts de ces résultats encourageants publiés dans *Molecular Therapy* le 5 juin dernier, les chercheurs vont poursuivre leurs travaux pour traiter le corps dans son ensemble.

La dystrophie myotonique de Steinert (DM1) est la plus fréquente des dystrophies musculaires de l'adulte. D'origine génétique, sa prévalence est estimée à 1/8.000, soit environ 7 à 8000 malades, et se caractérise principalement par une difficulté au relâchement après la contraction (myotonie) et une faiblesse musculaire progressive liés à une mutation dans le gène *DMPK*. Cette anomalie génétique consiste en une augmentation du nombre de répétitions d'une petite séquence d'ADN de trois nucléotides, le triplet CTG, qui se traduit par une accumulation de l'ARN *DMPK* muté dans le noyau des cellules, conduisant à une perturbation du fonctionnement normal des cellules. Il n'existe aujourd'hui aucun traitement curatif pour cette maladie neuromusculaire.

Dans cette étude, l'équipe d'Ana Buj Bello, en collaboration avec les équipes de Denis Furling à l'Institut de Myologie, et Geneviève Gourdon, Institut Imagine, a développé et évalué une approche de thérapie génique utilisant des ciseaux moléculaires CRISPR-Cas9 dans un modèle cellulaire et dans un modèle murin (DMSXL) de la maladie :

→ **Dans le modèle cellulaire** : l'équipe a identifié des ARN guides qui permettent de cibler des séquences d'ADN autour des triplets CTG du gène *DMPK*, et démontré que la protéine Cas9 permet de supprimer cette partie du génome et d'éliminer ainsi les agrégats d'ARN toxiques dans le noyau des cellules.



→ **Dans le modèle murin** : l'équipe a utilisé cette même technologie en intramusculaire, grâce à des vecteurs de thérapie génique (AAV9) pour transporter Cas9 et les ARN guides. Une diminution des agrégats toxiques d'ARN *DMPK* muté a été observée dans le noyau des cellules musculaires des souris malades.

Noyaux (bleu) avec agrégats d'ARN *DMPK* muté dans les fibres musculaires



« Après plusieurs années de travail, nous avons pu démontrer que le système CRISPR-Cas9 fonctionne dans le muscle squelettique pour la maladie de Steinert. Ces résultats représentent une première étape très encourageante, nous devons maintenant optimiser cette approche afin de corriger l'ensemble des tissus atteints par la maladie », souligne Ana Buj-Bello, auteure principale des travaux.

**Publication : [Genome editing of expanded CTG repeats within the human DMPK gene reduces nuclear RNA foci in muscle of DM1 mice](#) - Mirella Lo Scrudato<sup>1</sup>, Karine Poulard<sup>1</sup>, Célia Sourd<sup>1</sup>, Stéphanie Tomé<sup>2</sup>, Arnaud F. Klein<sup>3</sup>, Guillaume Corre<sup>1</sup>, Aline Huguet<sup>2</sup>, Denis Furling<sup>3</sup>, Geneviève Gourdon<sup>2</sup>, and Ana Buj-Bello<sup>1</sup>**

**Affiliations** : <sup>1</sup> Genethon, UMR\_S951 Inserm, Univ Evry, Université Paris Saclay, F-91000 Evry, France; <sup>2</sup> INSERM UMR 1163, Institut Imagine, Université Paris Descartes-Sorbonne Paris Cité, F-75015 Paris, France; <sup>3</sup> Sorbonne Université, INSERM, Association Institut de Myologie, Centre de Recherche en Myologie, F-75013 Paris, France

**A propos de Généthon - [www.genethon.fr](http://www.genethon.fr)**

Créé et financé par l'AFM-Téléthon, Généthon a pour mission de mettre à la disposition des malades des traitements innovants de thérapie génique. Après avoir joué un rôle pionnier dans le décryptage du génome humain, Généthon est aujourd'hui, avec près de 180 chercheurs, médecins, ingénieurs, spécialistes des affaires réglementaires..., un des principaux centres internationaux de recherche et développement préclinique et clinique de traitements de thérapie génique pour les maladies rares. 8 produits de thérapie génique issus de ses travaux de recherche sont en 2019 à l'essai dans le monde pour des maladies neuromusculaires, des déficits immunitaires, des maladies du sang, de la vision et du foie.

Suivre l'Institut des Biothérapies sur Twitter : @BiotherapiesIns

**A propos de l'AFM-Téléthon - [www.afm-telethon.fr](http://www.afm-telethon.fr)**

L'AFM-Téléthon est une association de malades et de parents de malades engagés dans le combat contre la maladie. Grâce aux dons du Téléthon (85,8 millions d'euros, collecte finale du Téléthon 2018), elle est devenue un acteur majeur de la recherche biomédicale pour les maladies rares en France et dans le monde. Elle soutient aujourd'hui des essais cliniques concernant des maladies génétiques de la vue, du sang, du cerveau, du système immunitaire, du muscle. À travers ses laboratoires, c'est également une association atypique en capacité de concevoir, produire et tester ses propres médicaments de thérapie innovante. **Numéro accueil familles 0800 35 36 37 (numéro vert)**

**Contacts presse AFM-Téléthon :**

Stéphanie Bardon, Marion Delbouis - 01.69.47.29.01 – [presse@afm-telethon.fr](mailto:presse@afm-telethon.fr)