

3 SEPTEMBRE 2019

FLASH NEWS SCIENTIFIQUE

DE L'INSTITUT DES BIOTHERAPIES

Une collaboration entre des équipes de l'Institut de Myologie et de l'Université d'Oxford démontre l'efficacité des oligonucléotides antisens dans le traitement de la dystrophie myotonique de Steinert, une maladie rare des muscles



Denis Furling ©C.Hargoues

Dans plusieurs maladies génétiques rares, l'utilisation d'oligonucléotides antisens (fragments d'ARN synthétisés) agissant sur des ARN mutés sont des pistes prometteuses. Cependant, dans la dystrophie myotonique de Steinert, la barrière membranaire des fibres musculaires n'est pas fragilisée contrairement à d'autres dystrophies musculaires et son franchissement s'avère être un obstacle qui empêche une bonne pénétration et donc efficacité des oligonucléotides antisens. Pour surmonter cela, les équipes du Dr Denis Furling (Sorbonne Université - INSERM) du centre de recherche de l'[Institut de Myologie](#) et du Pr Matthew J. A. Wood de l'Université d'Oxford, ont montré que la conjugaison d'un peptide (petit morceau de protéine) aux oligonucléotides antisens de type PMO permet à ces derniers d'être diffusés efficacement dans la fibre musculaire et de corriger durablement la maladie chez un modèle murin de la maladie. Des travaux publiés ce jour dans le *Journal of Clinical Investigation*.

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 8000 malades en France, 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 du Dr Denis Furling de l'Institut de Myologie, en collaboration avec l'équipe du Pr Matthew J. A. Wood de l'Université d'Oxford a :

- **Démonstré qu'un peptide (Pip6a) permet à l'oligonucléotide antisens PMO de pénétrer efficacement dans les muscles striés** d'un modèle murin de dystrophie myotonique après une administration par voie systémique.
- **Démonstré que de faibles doses du traitement ciblant les expansions pathologiques des ARN *DMPK* anormaux, conjugués aux peptides**, sont suffisantes pour que le produit corrige efficacement et durablement les symptômes de la maladie chez un modèle murin.

Désormais, les équipes s'attellent à développer cette approche dans la perspective d'un essai clinique.

Publication: [Peptide-conjugated oligonucleotides evoke long-lasting myotonic dystrophy correction in patient-derived cells and mice](#). Arnaud F. Klein^{1†}, Miguel A. Varela^{2,3,4†}, Ludovic Arandel¹, Ashling Holland^{2,3,4}, Naira Naouar¹, Andrey Arzumanov^{2,5}, David Seoane^{2,3,4}, Lucile Revillod¹, Guillaume Bassez¹, Arnaud Ferry^{1,6}, Dominic Jauvin⁷, Genevieve Gourdon¹, Jack Puymirat⁷, Michael J. Gait⁵, Denis Furling^{1*} & Matthew J. A. Wood^{2,3,4**}

Affiliations : 1 Sorbonne Université, Inserm, Association Institut de Myologie, Centre de Recherche en Myologie, F-75013 Paris, France, 2 Department of Physiology, Anatomy and Genetics, University of Oxford, South Parks Road, Oxford, UK, 3 Department of Paediatrics, John Radcliffe Hospital, University of Oxford, Oxford, UK, 4 MDUK Oxford Neuromuscular Centre, University of Oxford, Oxford, UK, 5 Medical Research Council, Laboratory of Molecular Biology, Cambridge, UK., 6 Sorbonne Paris Cité, Université Paris Descartes, Paris, France, 7 Unit of Human Genetics, Hôpital de l'Enfant-Jésus, CHU Research Center, QC, Canada

† These authors contributed equally to the work

These authors shared co-last authorship

[A propos de l'Institut des biothérapies](#)

L'Institut des Biothérapies fédère les compétences de laboratoires, initiés et soutenus par l'AFM-Téléthon, leaders mondiaux des biothérapies pour les maladies rares. Objectif : accélérer la mise à disposition des traitements innovants pour les malades. Les publications des équipes de l'Institut des biothérapies sont disponibles ici : <http://www.institut-biotherapies.fr/category/breves/>

[A propos de l'Institut de Myologie](#)

Né en 1996 sous l'impulsion de l'AFM-Téléthon, l'Institut de Myologie est un pôle de recherche, de soins et d'enseignement sur le muscle et ses maladies. En partenariat étroit avec Sorbonne Université, l'Inserm, l'AP-HP, le CNRS et le CEA, il regroupe environ 250 médecins, chercheurs, ingénieurs, techniciens et autres experts du muscle. Il développe notamment des moyens d'investigation performants pour le diagnostic et les soins, la recherche clinique et le développement de nouvelles thérapeutiques. C'est aujourd'hui un centre de référence international pour le diagnostic, la prise en charge et les essais cliniques des maladies du muscle.

Contacts presse :

Stéphanie Bardon, Marion Delbouis – 01.69.47.29.01 – presse@afm-telethon.fr