

COMMUNIQUE DE PRESSE

Le 10 novembre 2014, à Evry.

Efficacité d'un traitement innovant de thérapie génique dans le modèle canin de la dystrophie musculaire de Duchenne

Une collaboration impliquant trois laboratoires initiés et soutenus par l'AFM-Téléthon, Atlantic Gene Therapies (AFM-Téléthon, Inserm UMR 1089, Université de Nantes, CHU de Nantes), Généthon (Evry) et l'Institut de Myologie (Paris), a permis de démontrer l'efficacité d'un traitement innovant de thérapie génique chez le modèle canin de la dystrophie musculaire de Duchenne. Ces travaux, publiés dans la revue américaine Molecular Therapy du mois de novembre, ont été financés en majeure partie par les dons du Téléthon. Ils ouvrent la voie à la mise en place d'un essai clinique chez l'Homme.

La dystrophie musculaire de Duchenne est la maladie neuromusculaire la plus fréquente de l'enfant (1 garçon sur 3500 à 5000 naissances). Elle est due à une anomalie génétique dans le gène DMD, sur le chromosome X, entraînant l'absence d'une protéine indispensable au bon fonctionnement des muscles, la dystrophine.

Le traitement développé par les chercheurs d'**Atlantic Gene Therapies, de Généthon et de l'Institut de Myologie**, est basé sur l'utilisation d'un vecteur AAV (Adeno Associated Virus) portant un transgène permettant le saut d'un exon¹ spécifique et la production de dystrophine dans le muscle du malade.

Sécurité, efficacité et stabilité du traitement chez le chien

Chez le chien GRMD (*Golden Retriever Muscular Dystrophy*), le traitement a visé le saut des exons 6, 7 et 8 du gène de la dystrophine. Le produit a été administré par voie locorégionale dans les pattes antérieures des 18 chiens qui ont été suivis pendant 3,5 mois après l'injection. Il a été bien toléré par tous les chiens traités, **aucune réponse immunitaire** contre la dystrophine synthétisée n'ayant été observée. Le saut des exons s'est traduit par des niveaux élevés d'expression de la dystrophine dans les muscles traités. Les résultats des travaux indiquent également que **ce traitement, une fois injecté, produit dans le tissu musculaire un effet prolongé et stable dans le temps d'observation de l'étude** et,

¹ Le saut d'exon est une technique qui consiste à ignorer la partie du gène qui est mutée et qui empêche la synthèse de la protéine. Une fois cette zone masquée, la protéine qui est produite est plus courte que la protéine « normale », mais fonctionnelle.

contrairement aux oligonucléotides antisens déjà utilisés en clinique pour le saut d'exon, il ne nécessite pas d'être ré-administré régulièrement. La synthèse de « nouvelle » dystrophine est dépendante de la dose de vecteur injectée : plus la dose est forte et plus le saut d'exon est efficace. La force musculaire augmente également avec la dose injectée. **80 % des fibres musculaires expriment la « nouvelle » dystrophine avec la dose la plus élevée.** Un résultat extrêmement encourageant car une expression minimum de 40 % de la dystrophine dans les fibres musculaires est nécessaire pour que la force soit réellement améliorée.

Vers un essai clinique de phase I/II

Ces résultats ouvrent la voie à la mise en place d'un essai de phase I/II qui visera à traiter, par voie locorégionale, le membre supérieur de personnes atteintes de dystrophie musculaire de Duchenne non ambulantes et dont la dystrophine peut être corrigée par le saut spécifique de l'exon 53. Les études de toxicologie et biodistribution réglementaires viennent de s'achever et le dépôt d'un dossier auprès des autorités réglementaires est prévu pour 2015.

Atlantic Gene Therapies, Généthon et l'Institut de Myologie sont membres de **l'Institut des Biothérapies des maladies rares, créé par l'AFM-Téléthon.** Avec plus de 600 experts à Nantes, Paris et Evry, c'est une force de frappe unique pour la mise au point et le développement de la thérapie génique des maladies rares.

Ces travaux ont également bénéficié de financements dans le cadre du programme ADNA (*Advanced Diagnostics for New Therapeutic Approaches*), un programme dédié au développement de la médecine personnalisée et soutenu par la Banque Publique d'Investissement.

Publication : Forelimb Treatment in a Large Cohort of Dystrophic Dogs Supports Delivery of a Recombinant AAV for Exon Skipping in Duchenne Patients

Caroline Le Guiner^{1,2}, Marie Montus², Laurent Servais³, Yan Chere⁴, Virginie Francois¹, Jean-Laurent Thibaud^{5,6}, Claire Wary⁵, Béatrice Matot⁵, Thibaut Larcher⁴, Lydie Guigand⁴, Maeva Dufilleul⁴, Claire Domenger¹, Marine Allais¹, Maud Beuvin⁷, Amélie Moraux⁸, Johanne Le Duff¹, Marie Devaux¹, Nicolas Jaulin¹, Mickaël Guilbaud¹, Virginie Latournerie², Philippe Veron², Sylvie Boutin², Christian Leborgne², Diana Desgue², Jack-Yves Deschamps^{4,9}, Sophie Moullec⁹, Yves Fromes⁹, Adeline Vulin¹⁰, Richard H Smith¹¹, Nicolas Laroudie², Frédéric Barnay-Toutain², Christel Rivière², Stéphanie Bucher², Thanh-Hoa Le², Nicolas Delaunay², Mehdi Gasmi², Robert M Kotin¹¹, Gisèle Bonne^{7,12}, Oumeya Adjali¹, Carole Masurier², Jean-Yves Hogrel⁸, Pierre Carlier⁵, Philippe Moullier^{1,2,13} and Thomas Voit⁷

¹Atlantic Gene Therapies, INSERM UMR 1089, Université de Nantes, CHU de Nantes, Nantes, France; ²Généthon, Evry, France; ³Institut de Myologie, Service of Clinical Trials and Databases, Paris, France; ⁴Atlantic Gene Therapies, INRA UMR 703, ONIRIS, Nantes, France; ⁵Institut de Myologie, Laboratoire RMN, AIM & CEA, Paris, France; ⁶UPR de Neurobiologie, Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort, Maisons Alfort, France; ⁷Institut de Myologie, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, Université Pierre and Marie Curie Paris ⁶UPMC-INSERM UMR 974, CNRS FRE 3617, Paris, France; ⁸Institut de Myologie, Neuromuscular Physiology and Evaluation Laboratory, Paris, France; ⁹Atlantic Gene Therapies, Centre de Boisbonne, ONIRIS, Nantes, France; ¹⁰Research Institute, Center for Gene Therapy, Nationwide Childrens Hospital, Columbus, Ohio, USA; ¹¹Laboratory of Molecular Virology and Gene Therapy, National Heart Lung and Blood Institute, National Institute of Health, Bethesda, Maryland, USA; ¹²AP-HP, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, U.F. Cardiogénétique et Myogénétique, Service de Biochimie Métabolique, Paris, France; ¹³Department of Molecular Genetics and Microbiology, University of Florida, Gainesville, Florida, USA

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, elle est devenue un acteur majeur de la recherche biomédicale pour les maladies rares en France et dans le monde. Elle soutient aujourd'hui 31 essais cliniques en cours ou à venir pour des maladies génétiques de la vue, du sang, du cerveau, du système immunitaire, du muscle...

A propos de Généthon - 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 plus de 200 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. Généthon dispose également du plus important site au monde de production de médicaments de thérapie génique, Généthon Bioprod. Généthon a reçu le Prix Galien 2012 pour la Recherche pharmaceutique (France) et a été ainsi le premier laboratoire à but non lucratif à recevoir cette distinction prestigieuse.

A propos d'Atlantic Gene Therapies - www.atlantic-gene-therapies.fr

Né en 2012 sous l'impulsion de l'AFM-Téléthon, Atlantic Gene Therapies (AFM-Téléthon, Inserm UMR 1089, Université de Nantes, CHU de Nantes) a la capacité d'accompagner un projet de la recherche à l'essai clinique grâce à des expertises et des plateformes dédiées à la recherche translationnelle. Les 85 experts du pôle nantais mettent au point des stratégies de thérapie génique appliquées notamment à des maladies génétiques de la rétine, des muscles et du système nerveux central.

A propos de l'Institut de myologie - www.institut-myologie.org

Créé en 1996, l'Institut de Myologie est situé à Paris au cœur de l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière. Ses 280 médecins, chercheurs, ingénieurs et personnels soignants, assurent à la fois des activités de recherche – fondamentale et clinique -, des consultations médicales pour les patients atteints de maladies neuromusculaires ainsi qu'une activité d'enseignement. C'est un centre d'expertise international pour les essais cliniques concernant les maladies neuromusculaires.

Contacts Presse

Stéphanie Bardon / Gaëlle Monfort - 01 69 47 28 59 - presse@afm-telethon.fr