



Paris, le 26 octobre 2011

Attention information sous embargo jusqu'au mercredi 26 octobre 2011, 20 heures heure de Paris

Information presse

Progéria : résultats prometteurs d'une nouvelle thérapie génique chez l'animal

Depuis quelques années, la recherche scientifique autour de la Progéria, maladie qui entraîne un vieillissement prématuré des enfants, avance à grand pas. En 2003 le gène a été découvert par l'équipe de Nicolas Lévy et en 2008 douze enfants ont pu entrer dans un essai clinique combinant deux molécules dans le but de ralentir les effets du vieillissement précoce caractéristique de la maladie. Toutefois, les chercheurs poursuivent leurs efforts, pour, cette fois-ci, tenter de corriger les conséquences du défaut génétique à l'origine de la Progéria. Jusqu'alors aucun modèle mimant exactement les effets de la maladie chez l'homme n'existait. Les travaux menés en étroite collaboration depuis plusieurs années par l'équipe Inserm/Université de la Méditerranée de Nicolas Lévy¹ et Annachiara De Sandre-Giovannoli avec l'équipe de Carlos López-Otín (Université d'Oviedo)² a permis de créer un tel modèle. Le traitement des souris par thérapie génique a permis de rallonger significativement la durée de vie et d'améliorer plusieurs paramètres chez des souris traitées.

Ces travaux publiés le 26 octobre 2011 dans *Science Translational Medicine* ont été soutenus par l'AFM grâce aux dons du Téléthon.

La Progéria est une maladie génétique rare. Les enfants qui en souffrent donnent l'impression d'un vieillissement accéléré (cheveux rares, douleurs articulaires, peau fine et glabre, problèmes cardiovasculaires). En 2003, l'origine de la maladie est identifiée par Nicolas Levy et son équipe qui découvrent l'implication du gène *LMNA* codant des protéines nucléaires, les lamines A et C. La mutation entraîne la production d'une protéine raccourcie, la progérine, qui s'accumule dans les noyaux des cellules, et exerce un effet toxique provoquant leur déformation et différents dysfonctionnements. Il a depuis été montré que la progérine s'accumule progressivement dans les cellules normales, établissant un lien entre la maladie et le vieillissement physiologique.

En 2008, un essai clinique européen démarre chez 12 enfants atteints de Progéria. Ce traitement repose sur une combinaison de deux molécules existantes : les statines (indiquées dans le traitement et la prévention de l'athérosclérose et des risques cardiovasculaires) et les aminosphosphonates (indiquées dans le traitement de l'ostéoporose et dans la prévention des complications de certains cancers). L'utilisation de ces deux molécules vise à modifier chimiquement la progérine afin d'en réduire la toxicité. Cependant, si cette thérapie a pour objectif de ralentir l'évolution de la maladie, elle ne permet pas de réduire les quantités de progérine. Afin d'étudier cet aspect, il manquait aux chercheurs un modèle animal pertinent.

Un modèle "authentique" de Progeria...

Pour générer un tel modèle, les collaborateurs Espagnols et Français ont pensé à introduire chez des souris une mutation génétique (G609G) équivalente à celle identifiée chez l'homme

¹ Inserm UMR_S 910 "Génétique Médicale et Génomique Fonctionnelle", Université de la Méditerranée, Faculté de Médecine de Marseille Timone et AP-HM

² Departamento de Bioquímica y Biología Molecular, Facultad de Medicina, Instituto Universitario de Oncología, Universidad de Oviedo, 33006 Oviedo, Spain. Université d'Oviedo

(G608G) afin de reproduire le mécanisme pathologique exact en œuvre chez les enfants, pour pouvoir le bloquer. Ces souris modèles ont été générées sous la direction de Bernard Malissen par la plateforme IBISA localisée au Centre d'Immunologie de Marseille-Luminy³. Cette démarche a permis d'obtenir des souriceaux qui produisaient la progérine, caractéristique de la maladie chez l'homme. Les souris mutées présentent à partir de 3 semaines de vie, des défauts de croissance, une perte de poids des déformations osseuses ainsi que des anomalies cardiovasculaires et métaboliques mimant le phénotype humain et réduisant considérablement leur durée de vie (103 jours en moyenne vs 2 ans chez des souris sauvages). La progérine produite s'accumule dans les cellules murines selon un mécanisme génétique (épissage anormal) identique à celui observé chez l'homme, à l'origine des anomalies caractéristiques de la maladie.

...pour une thérapie génique ciblée

Grâce à ce modèle animal unique de Progéria, les chercheurs se sont attelés à la mise en place d'une thérapie ciblée sur la mutation, afin de réduire et si possible d'empêcher la production de la progérine. Pour cela, ils ont utilisé la technologie dite des oligonucléotides antisens « vivo-morpholino ». « Cette technologie, explique Nicolas Levy, est basée sur l'introduction chez les souris malades d'un oligonucléotide antisens synthétique. Cette séquence sert à bloquer, comme dans la progéria, ou au contraire à faciliter la production d'une protéine fonctionnelle par un gène. Dans le cas présent, la production de progérine mais aussi de Lamine A issues du gène, ont été réduites ».

Les souris traitées par cette nouvelle technologie ont ainsi vu leur espérance de vie augmenter de façon très significative, passant à 155 jours en moyenne avec un maximum de 190 jours.

L'équipe de Nicolas Lévy, toujours en collaboration avec celle de Carlos López-Otín, a l'intention de traduire ces travaux précliniques dans un nouvel essai thérapeutique à proposer aux enfants, éventuellement en association avec d'autres molécules pharmacologiques. D'autres recherches sont menées en parallèle afin de trouver des voies alternatives d'administration des oligonucléotides antisens.

Pour en savoir plus :

Splicing-Directed Therapy in a New Mouse Model of Human Accelerated Aging

Fernando G. Osorio,¹ Claire L. Navarro,² Juan Cadiñanos,¹ Isabel C. López-Mejía,³ Pedro M. Quirós,¹ Catherine Bartoli,² José Rivera,⁴ Jamal Tazi,³ Gabriela Guzmán,⁵ Ignacio Varela,¹ Danielle Depetris,² Félix de Carlos,⁶ Juan Cobo,⁶ Vicente Andrés,⁴ Annachiara De Sandre-Giovannoli,^{2,7} José M. P. Freije,¹ Nicolas Lévy,^{2,7} Carlos López-Otín^{1†}

¹Departamento de Bioquímica y Biología Molecular, Facultad de Medicina, Instituto Universitario de Oncología, Universidad de Oviedo, 33006 Oviedo, Spain. ²Université de la Méditerranée, Inserm UMR_S 910, Faculté de Médecine de Marseille, 13385 Marseille cedex 05, France. ³Institut de Génétique Moléculaire, UMR 5535 CNRS, 34293 Montpellier cedex 5, France. ⁴Departamento de Epidemiología, Aterotrombosis e Imagen, Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares, 28029 Madrid, Spain. ⁵Servicio de Cardiología, Hospital Universitario La Paz, 28046 Madrid, Spain. ⁶Departamento de Cirugía y Especialidades Médico-Quirúrgicas and Instituto Asturiano de Odontología, Universidad de Oviedo, 33006 Oviedo, Spain. ⁷AP-HM, Département de Génétique Médicale, Hôpital d'Enfants de la Timone, 13385 Marseille cedex 05, France.

Science Translational medicine, octobre 2011

Contacts chercheurs :

Nicolas Levy ou Annachiara De Sandre-Giovannoli

annachiara.desandre-giovannoli@univmed.fr

Contacts presse :

Inserm
Priscille Rivière
Tel : 01 44 23 60 97
presse@inserm.fr

AFM
Anne-Sophie Midol
Stéphanie Bardon
Géraldine Broudin
Tel : 01 69 47 28 28
presse@afm.genethon.fr

Université de la Méditerranée Aix Marseille II |
Delphine Bucquet
Tel : 06 12 74 62 32
delphine.bucquet@univmed.fr

³ La plateforme IBISA du Centre d'Immunologie de Marseille Luminy, vient de donner naissance au Centre d'Immunophénomique de Marseille.