



Evry/Nantes, le 13 mai 2005

COMMUNIQUÉ DE PRESSE

Congrès international de myologie *Nantes – 9 au 13 mai 2005*

Temps forts du 12 et 13 mai

La technologie au service de la visualisation du muscle

Lors du congrès de Myologie 2005, D. Stockholm (Généthon, Evry) a présenté les résultats de travaux concernant de nouvelles stratégies d'imagerie associant l'utilisation de microscopes fluorescents et de protéines chimériques fluorescentes récemment développées. Cette nouvelle technologie a pour but d'étudier les muscles squelettiques au niveau macroscopique, sub-cellulaire, aussi bien qu'au niveau moléculaire chez la souris vivante.

De telles prouesses technologiques ouvrent des perspectives considérables d'une part, pour l'étude des processus physiologiques et pathologiques et d'autre part pour l'évaluation des thérapeutiques *in vivo* chez les petits animaux. L'animal devient ainsi son propre contrôle pour le suivi des nouvelles thérapeutiques et il n'y a donc plus de nécessité à le sacrifier.

Jeudi 12 mai, 15h, communication de Daniel Stockholm (Imagerie par fluorescence du muscle squelettique chez la souris in vivo : de l'observation de l'organe à la détection de l'activité moléculaire)

Les cellules adipeuses, thérapie de demain ?

Longtemps considéré comme un simple organe disgracieux de stockage des lipides, le tissu adipeux se révèle, depuis peu, être un véritable réservoir de cellules souches, capables de donner naissance à des cellules cardiaques, vasculaires, osseuses, voire musculaires... En injectant des cellules souches de tissu adipeux humain, des équipes de chercheurs du CNRS et de l'Inserm ont réussi à régénérer des cellules musculaires humaines, sans réaction de rejet. Ces travaux prometteurs chez la souris ont été présentés jeudi 11 mai au congrès Myologie 2005. Ils représentent un réel espoir dans le traitement de pathologies musculaires, notamment les myopathies de Duchenne, une maladie héréditaire grave se traduisant par une atrophie progressive de tous les muscles.

En 2004, l'équipe CNRS-Inserm de Louis Casteilla avait démontré qu'il était possible d'obtenir, *in vitro*, des cellules cardiaques à partir de cellules adipeuses. Parallèlement, les équipes Inserm de Bernard Lévy en collaboration avec l'équipe de Louis Casteilla et l'équipe de Anne Bouloumié montraient que ces mêmes cellules pouvaient chez la souris se transformer en cellules constituant les vaisseaux sanguins.

En 2005, les équipes de Christian Dani, chercheur Inserm et directeur du laboratoire «Cellules Souches et différenciation» et Gérard Ailhaud, UMR 6543 CNRS (Institut de signalisation, biologie du développement et cancer) ont réussi à obtenir, à partir de tissu adipeux de jeunes donneurs, des cellules souches multipotentes dénommées hMADS («Human Multipotent Adipose Derived Stem Cell»). Les résultats ont montré qu'une cellule souche hMADS est capable de donner naissance *in vitro* à une cellule musculaire, osseuse, adipeuse ou de cartilage, en fonction de son environnement.

Transplantées en faible quantité chez la souris mdx (modèle animal de la dystrophie musculaire de Duchenne), ces cellules souches du tissu adipeux n'ont pas été rejetées en l'absence de traitement immunosuppresseur et ont conduit à une expression importante et à long terme de dystrophine humaine. Selon le Pr Gérard Ailhaud, « ces résultats prometteurs ouvrent des perspectives d'allotransplantation de telles cellules chez des patients atteints de maladies musculaires. » Ces travaux ont donné lieu au dépôt d'un brevet international.

Jeudi 12 mai, 16h15, communication de Louis Casteilla (Tissu adipeux : un réservoir de cellules souches à visée thérapeutique)

Le PTC124 : une piste thérapeutique pharmacologique prometteuse pour la dystrophie musculaire de Duchenne

La dystrophie musculaire de Duchenne (DMD) est une maladie neuromusculaire due à des mutations dans le gène de la dystrophine. Dans 15% des cas, les mutations provoquent la formation d'un codon stop* prématuré (CSP), entraînant la synthèse d'une dystrophine incomplète et non fonctionnelle. Une des stratégies thérapeutiques pour la DMD consiste à empêcher la machinerie cellulaire de reconnaître ce signal stop pour qu'elle continue à synthétiser la protéine jusqu'à la fin. Ce processus s'appelle la « translecture » du CSP. Dans cette optique, le professeur Lee Sweeney (Université de Pennsylvanie à Philadelphia) et son équipe ont testé l'efficacité du PTC124 (une drogue capable de translire les CSP) sur les souris mdx. La prise orale quotidienne de PTC124 a entraîné la suppression du CSP pathologique chez la souris mdx et a rétabli l'expression de la dystrophine. De plus, le PTC124 a restauré partiellement les performances fonctionnelles des animaux. Après avoir confirmé l'efficacité du PTC124 sur les CSP chez des rats et des chiens, les chercheurs ont réalisé un essai clinique de phase I sur des personnes saines. Cet essai randomisé, en double aveugle, et contre placebo a montré que le PTC124 était bien toléré jusqu'à la dose de 100mg/kg et n'induisait pas la translecture de codons stops naturels dans d'autres gènes. Ces résultats très encourageants ont poussé l'équipe de Lee Sweeney à mettre en place un projet d'essai clinique de phase II pour des patients atteints de DMD. Un protocole a été proposé et la discussion est en cours avec la FDA (Food and Drug Administration). Ces travaux représentent une grande avancée thérapeutique à la fois dans la DMD et d'autres maladies comme la mucoviscidose et l'hémophilie. C'est la première fois que des chercheurs ont réalisé une correction génétique tout simplement par voie orale.

*** Un codon stop est un petit morceau d'ADN (trois nucléotides) qui ne code aucun acide aminé mais désigne la fin du message génétique sur un ARN messager et par conséquent la fin de la synthèse de la protéine.**

Jeudi 12 mai, 17h30, conférence plénière de Lee Sweeney (Suppression des codons avec stop prématuré)

Résultats prometteurs de deux essais de thérapie génique chez des modèles murins de dystrophies musculaires des ceintures

Les dystrophies musculaires des ceintures (LGMD pour limb girdle muscular dystrophy) représentent un groupe de maladies neuromusculaires caractérisées par une atteinte des muscles du bassin (ceinture pelvienne) et des épaules (ceinture scapulaire), pour lesquelles il n'existe actuellement aucun traitement curatif. Dans le cadre des recherches génétiques au Généthon (Evry), Isabelle Richard et son équipe ont développé deux essais de thérapie génique chez des souris modèles de la LGMD2A (calpainopathie) et de la LGMD2D (α -sacoglycanopathie). Le vecteur viral AAV1 (adeno associated virus) couplé soit au gène de la calpaïne, soit au gène de l' α -sarcoglycane a été injecté par voie intra-artérielle dans une des pattes des souris modèles. Dans les deux cas, l'expression de la protéine déficitaire a été rétablie et les capacités motrices de la patte des souris ont été restaurées. Ces

résultats très encourageants ont incité les chercheurs de Généthon à proposer deux projets d'essais cliniques de phase I pour la calpainopathie et l' α -sarcoglycanopathie.

Vendredi 13 mai, 9h30, communication d'Isabelle Richard (Calpaine-3 et myopathie des ceintures de type 2A)

Réparation membranaire : un nouveau mécanisme physiopathologique dans la dystrophie musculaire

Les dystrophies musculaires sont caractérisées par une faiblesse et une fonte musculaires progressives dues à la nécrose des fibres musculaires. Les gènes responsables des dystrophies musculaires codent l'intégralité des protéines du DGC (dystrophine-glycoprotéines), de la matrice extra-cellulaire (qui lie le DGC) et des enzymes nécessaires à la glycosylation des dystroglycanes. Le déficit du complexe DGC entraîne une rupture du lien entre la matrice extra-cellulaire et le cytosquelette.

L'importance du mécanisme de réparation du sarcolemme dans les dystrophies musculaires a été développée par l'équipe de K. Campell de l'Université d'Iowa (USA) lors du congrès de Myologie 2005. Il a été notamment souligné le rôle de la dysferline et le rôle activateur du calcium dans la voie de réparation membranaire.

L'association d'un nombre important de dystrophies musculaires au complexe DGC révèle la nécessité d'une intégrité structurelle de la membrane cytoplasmique du muscle squelettique. En plus de ce complexe, les cellules musculaires utilisent d'autres mécanismes pour maintenir l'intégrité sarcolemmique. En effet, l'absence de dysferline chez des souris entraîne une dystrophie musculaire lentement progressive malgré un complexe DGC fonctionnel. La dysferline est la première protéine identifiée intervenant dans la réparation de la membrane musculaire. Les dystrophies musculaires liées à la dysferline apparaissent ainsi comme une nouvelle classe de dystrophies musculaires où le mécanisme de réparation (et non la structure) de la membrane cytoplasmique est anormale. Des mutations du gène de la dysferline sont responsables de la LGMD2B (dystrophie musculaire des ceintures de type 2B) et de la myopathie de Miyoshi (myopathie distale).

La connaissance des mécanismes moléculaires de différentes formes de dystrophies musculaires ouvre la voie à de nouvelles stratégies thérapeutiques.

Vendredi 13 mai, 11h45, conférence plénière de Kevin Campbell (Bases moléculaires de la dystrophie musculaire)

Myologie 2005 en chiffres : près de 1000 participants dont environ 1/3 étrangers. 84 orateurs (48 français, 20 américains, 2 canadiens, 11 européens, 2 israéliens, 1 australien). Environ 400 posters scientifiques affichés.

Présidents d'honneur : Pr. Annie Barois, Pr. Michel Fardeau, Pr. Alan Emery

Présidente : Pr. Ketty Schwartz

Contacts presse

AFM

Estelle Assaf, Géraldine Broudin, Delphine Carvalho

1, rue de l'Internationale – 91002 Evry cedex

Tél : 01 69 47 28 28 – Fax : 01 69 47 29 56