

Paris, le 25 mars 2019

Information presse

Une thérapie génique à l'essai pour traiter la myopathie myotubulaire

Des chercheurs Inserm et CNRS de l'Institut de génétique et de biologie moléculaire et cellulaire (Inserm/CNRS/Université de Strasbourg) ont découvert comment la myotubularine, protéine déficiente dans la myopathie myotubulaire, interagit avec l'amphiphysine 2 et proposent de cibler cette dernière pour traiter les patients. Ces travaux sont parus le 20 mars 2019 dans [Science Translational Medicine](#).

La myopathie myotubulaire est une maladie génétique rare, affectant environ un enfant sur 50 000. Elle est liée à une mutation sur le gène MTM1 situé sur le chromosome X et se manifeste par une diminution d'adhésion des cellules musculaires entre elles et une altération des fibres musculaires. Ce phénomène entraîne une grande faiblesse musculaire, y compris au niveau respiratoire, et provoque un décès prématuré avec deux tiers des patients qui ne dépassent pas l'âge de deux ans. A ce jour, il n'existe pas de traitement.

En explorant les interactions de la myotubularine, protéine codée par le gène MTM1, avec une autre protéine, l'amphiphysine 2 codée par le gène BIN1, également exprimée dans les muscles et impliquée dans des myopathies similaires, l'équipe Inserm « Physiopathologie des maladies neuromusculaires », avec la collaboration du CNRS, à l'Institut de génétique et de biologie moléculaire et cellulaire (CNRS/Inserm/Université de Strasbourg) a découvert comment ces protéines travaillent ensemble et propose une nouvelle cible thérapeutique. De précédents travaux avaient en effet montré que la myotubularine et l'amphiphysine 2 peuvent interagir physiquement en se liant l'une à l'autre.

Pour explorer le lien fonctionnel entre les deux, les chercheurs ont développé un modèle de souris transgéniques déficitaires en MTM1 et ont croisé ces animaux avec d'autres souris dont certaines n'expriment pas BIN1 et d'autres qui au contraire, surexpriment ce gène. Ils n'ont obtenu aucun animal déficient à la fois en MTM1 et BIN1, prouvant qu'au moins l'une des deux protéines est nécessaire au développement des fibres musculaires et à la survie du fœtus. A l'inverse, et c'est la bonne surprise, la surexpression de BIN1 a permis de corriger la myopathie liée au déficit de MTM1 et d'obtenir une espérance de vie équivalente aux animaux sauvages. En analysant de plus près les muscles, les chercheurs ont constaté une organisation et une taille correcte des fibres musculaires avec une bonne adhésion des cellules entre elles. Ils ont donc fait l'hypothèse que MTM1 est un activateur de la protéine bin1 *in vivo*, et que fournir cette dernière en grande quantité pourrait permettre de se « passer » de MTM1.

Pour vérifier si BIN1 est une bonne cible thérapeutique, ils ont mené dans un second temps une expérience de thérapie génique chez des souris déficitaires en MTM1. Ils ont administré le gène BIN1 humain grâce à un vecteur viral de type AAV par injection systémique (intra-péritonéale) après la naissance des rongeurs. Cette intervention a nettement réduit les symptômes de la maladie et prolongé la survie des souris malades, à hauteur de celle de souris saines. « *Nous avons là la preuve de concept que le gène BIN1 humain présente un*

potentiel important pour traiter la myopathie myotubulaire liée à un déficit en myotubularine, avec un résultat spectaculaire chez la souris. Nous aimerions maintenant poursuivre ce développement avec des essais précliniques et espérons pouvoir proposer à terme un traitement aux patients actuellement confrontés à un désert thérapeutique », conclut Jocelyn Laporte, responsable de l'équipe Inserm qui a réalisé ces travaux.

Sources

Amphiphysin 2 (BIN1) modulation rescues MTM1 myotubular myopathy and prevents focal adhesion defects

Valentina M. Lionello^{1,2,3,4}, Anne-Sophie Nicot^{1,2,3,4,8,9}, Maxime Sartori^{1,2,3,4}, Christine Kretz^{1,2,3,4}, Pascal Kessler^{1,2,3,4}, Suzie Buono^{1,2,3,4}, Sarah Djerroud^{1,2,3,4}, Nadia Messaddeq^{1,2,3,4}, Pascale Koebel^{1,2,3,4}, Ivana Prokic^{1,2,3,4}, Yann Hérault^{1,2,3,4}, Norma B Romero^{5,6,7}, Jocelyn Laporte^{1,2,3,4,*}, †, Belinda S. Cowling^{1,2,3,4}, †

1Institut de Génétique et de Biologie Moléculaire et Cellulaire (IGBMC), Illkirch, France

2INSERM U1258, Illkirch, France

3CNRS UMR7104, Illkirch, France

4Strasbourg University, Illkirch, France

5Université Sorbonne, UPMC Univ Paris 06, INSERM UMRS974, CNRS FRE3617, Center for Research in Myology, GH Pitié-Salpêtrière, 47 Boulevard de l'hôpital, 75013 Paris, France

6Centre de référence de Pathologie Neuromusculaire Paris-Est, Institut de Myologie, GHU Pitié-Salpêtrière, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Paris, France

7Neuromuscular Morphology Unit, Institut de Myologie, GHU Pitié-Salpêtrière, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Paris, France

8Grenoble Institute des Neurosciences, Université Grenoble Alpes, Grenoble, France

9INSERM, U1216, Grenoble, France

Science Translational Medicine, 20 Mar 2019

<http://dx.doi.org/10.1126/scitranslmed.aav1866>

Contact chercheur

Jocelyn Laporte

Chercheur Inserm

Institut de génétique et de biologie moléculaire et cellulaire (IGBMC)

Equipe "Physiopathologie des maladies neuromusculaires"

Tel : 03 88 65 34 15

jocelyn.laporte@igbmc.fr

Contact presse

presse@inserm.fr



Accéder à la [salle de presse de l'Inserm](#)