



# Inserm

Institut national  
de la santé et de la recherche médicale

## Information presse

---

Paris, le 2 juin 2003

### Un essai de thérapie génique encourageant sur des souris atteintes d'amyotrophie spinale

La collaboration entre deux équipes de recherche françaises de l'Inserm, l'une située sur le site Genopole® et dirigée par Judith Melki, l'autre à l'Institut Cochin sous la direction d'Axel Kahn, vient de montrer chez la souris l'efficacité d'une thérapie génique qui améliore les symptômes de l'amyotrophie spinale. Les résultats de ces travaux, financés notamment par l'AFM grâce aux dons du Téléthon, sont publiés dans la revue internationale *Human Molecular Genetics* en date du 1<sup>er</sup> juin 2003.

L'amyotrophie spinale est l'une des maladies autosomiques<sup>1</sup> récessives<sup>2</sup> les plus fréquentes. Il s'agit d'une maladie neuromusculaire due à la mutation du gène Smn, situé sur le chromosome 5. Elle se traduit par la dégénérescence des neurones moteurs de la moelle épinière, une paralysie et une atrophie précoces des muscles proximaux et notamment du bassin, des épaules, des muscles intercostaux et du tronc, et des membres (bras et jambes). Il n'existe pas de traitement curatif à ce jour pour ces affections qui touchent un nouveau-né sur 6 000.

En étudiant un modèle de souris reproduisant l'amyotrophie spinale, le laboratoire de Neurogénétique moléculaire (Équipe Inserm 223/université d'Évry-Val d'Essonne), dirigé par Judith Melki, avait montré que dans cette maladie la majorité des motoneurones était présente mais n'assurait peu ou pas sa fonction. « *L'intérêt de ce modèle, souligne-t-elle, est qu'il nous permet désormais de sélectionner des molécules d'intérêt thérapeutique pour cette pathologie.* »

De son côté, les équipes d'Axel Kahn (Institut Cochin, INSERM, CNRS, Université René Descartes) avaient démontré<sup>3</sup> que des facteurs neurotrophiques (facteurs assurant la survie et la croissance des neurones) pouvaient avoir des propriétés thérapeutiques en ralentissant la dégénérescence des motoneurones (neurones qui assurent la commande du muscle).

---

<sup>1</sup> Le gène à l'origine de la maladie est porté par un autosome (chromosome non sexuel), donc la maladie touche aussi bien les hommes que les femmes.

<sup>2</sup> Qualifie un caractère génétique qui doit être transmis par les deux parents pour se manifester chez leur descendance.

<sup>3</sup> Haase *et al*, 1997. Gene therapy of murine motor neuron disease using adenoviral vectors for neurotrophic factors. *Nat. Med.* **3**, 429-436.

Les deux équipes ont donc joint leurs efforts en réalisant un essai de thérapie génique basé sur la production de cardiotrophine-1 (CT-1), un facteur neurotrophique, chez des souris souffrant d'amyotrophie spinale. Après injection par voie intramusculaire d'un vecteur adénoviral portant le gène de CT-1, les souris développent une maladie moins sévère et améliorent leurs performances motrices. On constate une atténuation du processus dégénératif, conduisant à un allongement de leur survie.

Ces travaux démontrent pour la première fois que la progression de la maladie peut être ralentie et que les facteurs neurotrophiques semblent constituer des agents thérapeutiques très prometteurs.

Selon Judith Melki, « *Le laboratoire d'Axel Kahn avait montré que la technique de transfert de gène dans le muscle permettait de délivrer, dans la circulation sanguine et en continu, la molécule codée par ce gène. Ces molécules, et notamment les facteurs neurotrophiques, vont pouvoir atteindre différentes cibles et notamment les motoneurones malades.* »

Ces travaux vont être affinés en déterminant la dose optimale de facteur CT-1, en l'associant à d'autres médicaments neuroprotecteurs pour tenter d'amplifier l'effet thérapeutique et en transférant ce gène sans passer par un vecteur viral. Et ce, afin de sécuriser la technique.

« *Ces résultats encourageants constituent les premiers pas vers le développement de stratégies thérapeutiques de l'amyotrophie spinale chez l'homme. L'approche par thérapie génique est complémentaire des travaux récemment publiés par le laboratoire sur le potentiel de régénération du muscle par les cellules souches adultes dans cette pathologie*<sup>4</sup> », conclut Judith Melki.

## Pour en savoir plus

### ➤ Source

#### « Therapeutic benefits of cardiotrophin-1 gene transfer in a mouse model of spinal muscular atrophy »

Jeanne-Claire Lesbordes<sup>1</sup>, Carmen Cifuentes-Diaz<sup>2</sup>, Audrey Miroglio<sup>2</sup>, Vandana Joshi<sup>2</sup>, Thierry Bordet<sup>1</sup>, Axel Kahn<sup>1</sup> and Judith Melki<sup>2</sup>.

<sup>1</sup> Institut Cochin (Unité Inserm 567/UMR 8104 CNRS, Université René Descartes), Département de génétique, développement et pathologie moléculaire, Paris, France.

<sup>2</sup> Laboratoire de Neurogénétique moléculaire, Equipe Inserm 223, Genopole<sup>®</sup>, Evry, France.

***Human Molecular Genetics vol. 12, Num. 11, 2003.***

### ➤ Contact chercheur

#### Judith Melki

Equipe Inserm 223 « Neurogénétique Moléculaire »

Tél : 01 60 87 45 51

Fax : 01 60 87 45 50

Mél : j.melki@genopole.inserm.fr

### ➤ Contacts presse

#### Inserm

Séverine Ciancia

Tél : 01 44 23 60 86

#### Genopole<sup>®</sup>

Catherine Brun

Tél : 01 60 87 44 98

#### AFM

Estelle Assaf

Tél : 01 69 47 12 78

---

<sup>4</sup> Nicole *et al*, 2003. Intact satellite cells lead to remarkable protection against Smn gene defect in differentiated skeletal muscle. The Journal of Cell Biology Vol.161, num.3, 1-14.

Mél : [ciancia@tolbiac.inserm.fr](mailto:ciancia@tolbiac.inserm.fr)

Mél : [catherine.brun@genopole.com](mailto:catherine.brun@genopole.com)

Mél : [eassaf@afm.genethon.fr](mailto:eassaf@afm.genethon.fr)