



Evry, le 15 février 2010  
**COMMUNIQUE DE PRESSE**

## **Une approche de thérapie génique efficace pour les dysferlinopathies : des chercheurs de Généthon parviennent à contourner le problème de la taille du gène de la dysferline pour son transfert dans le muscle**

**Une équipe de chercheurs dirigée par Isabelle Richard (CNRS UMR8587 LAMBE) du laboratoire Généthon, créé et financé par l'AFM grâce aux dons du Téléthon, vient de démontrer l'efficacité chez l'animal d'une stratégie de thérapie génique pour un groupe de maladies musculaires : les dysferlinopathies. Les chercheurs ont réussi en effet à transférer le gène de la dysferline grâce à la mise au point une technique permettant le transfert dans le muscle d'un « grand » gène. En scindant en deux ce gène et en plaçant chaque partie dans deux vecteurs AAV indépendants, les chercheurs ont réussi à obtenir, pour la première fois, l'expression d'une protéine entière et fonctionnelle dans des modèles murins. Ces travaux, publiés en ligne dans *Human Molecular Genetics*, ouvrent la voie à la thérapie génique des dysferlinopathies et apportent de nouveaux éléments pour le transfert d'autres gènes de grande taille.**

Les dysferlinopathies représentent un groupe hétérogène de maladies neuromusculaires récessives ayant en commun des anomalies dans le gène de la dysferline, une protéine impliquée notamment dans la réparation de la membrane des fibres musculaires. Les plus fréquentes de ces maladies sont la dystrophie musculaire des ceintures 2B (LGMD2B) et la myopathie distale de Miyoshi. La première se traduit par une atteinte des muscles des épaules (ceinture scapulaire) et du bassin (ceinture pelvienne) tandis que la seconde touche principalement les extrémités des membres (jambes, pieds, avant-bras, mains). L'évolution est progressive et conduit à la perte de la marche.

Le gène de la dysferline se caractérise par sa grande taille (7 Kb) qui l'empêche d'être incorporé dans un vecteur de type AAV (*Adeno Associated Virus - 4,7 kb*), efficace pour le transfert de gène dans le muscle. L'équipe d'Isabelle Richard, en utilisant les propriétés particulières des AAV, a trouvé le moyen d'apporter la totalité de ce "grand" gène aux cellules malades de souris modèles des dysferlinopathies. En effet, lorsque les virus AAV pénètrent les cellules, leurs génomes ont tendance à s'associer les uns aux autres, un phénomène appelé « concatémérisation ». Forts de ce constat, les chercheurs de Généthon ont scindé le gène de la dysferline en deux et ont placé chaque partie de ce gène dans des vecteurs AAV indépendants, les uns renfermant le début du gène, les autres sa fin. Une fois injectés dans les muscles de souris, certains de ces génomes viraux se sont alors associés deux à deux, formant un nouveau génome comportant, dans l'ordre, le début puis la fin du gène de la dysferline. En outre, l'introduction dans ce nouveau génome de séquences particulières, dites d'épissage, à la jonction des deux parties du gène a permis à la machinerie cellulaire de ne garder que les parties codantes du gène (les exons) pour aboutir à la production d'une dysferline entière et fonctionnelle. Ainsi, chez les souris traitées, les chercheurs ont constaté que la nouvelle

dysferline permettait la réparation des membranes des fibres musculaires ainsi que l'amélioration de l'activité locomotrice.

Ces résultats ouvrent la voie à une thérapie génique des dysferlinopathies et apportent de nouveaux éléments pour le transfert d'autres « grands » gènes comme le facteur VIII impliqué dans l'hémophilie mais aussi celui de la dystrophine impliqué dans les myopathies de Duchenne et de Becker.

*Ces travaux ont été soutenus par l'AFM grâce aux dons du Téléthon et par la Jain Foundation.*

**"EFFICIENT RECOVERY OF DYSFERLIN DEFICIENCY BY DUAL ADENO-ASSOCIATED VECTORS MEDIATED GENE TRANSFER", Human Molecular Genetics**

Parution online : <http://hmg.oxfordjournals.org/papbyrecent.dtl>

William Lostal<sup>a</sup>, Marc Bartoli<sup>a</sup>, Nathalie Bourg<sup>a</sup>, Carinne Roudaut<sup>a</sup>, Azeddine Bentaib<sup>a</sup>, Katsuya Miyake<sup>b</sup>, Nicolas Guerchet<sup>a</sup>, Françoise Fougerousse<sup>a</sup>, Paul McNeil<sup>b</sup>, and Isabelle Richard<sup>a,1</sup>

a) Généthon, CNRS UMR8587 LAMBE, 1, rue de l'Internationale, 91000 Evry, France

b) Medical college of Georgia, Augusta, 30912, Georgia, U.S.A

### **Contacts presse**

Service de presse AFM

Axelle de Chaillé, Stéphanie Bardon, Géraldine Broudin Tél : 01 69 47 28 28