

Communiqué de presse
EMBARGO - 27 avril 2022 à 6H

I-Stem et Généthon identifient une combinaison pharmacologique pour traiter l'alpha-sarcoglycanopathie, une myopathie des ceintures

Une collaboration entre les équipes d'I-Stem et de Généthon, laboratoires de l'AFM-Téléthon, a permis de démontrer l'efficacité, sur des modèles cellulaires, d'une combinaison pharmacologique pour le traitement de l'alpha-sarcoglycanopathie, une maladie neuromusculaire. Publiés ce jour dans *Frontiers in Pharmacology*, ces travaux, qui associent criblage à haut débit et intelligence artificielle, ouvrent une nouvelle voie pour le traitement de cette myopathie des ceintures et offre une piste thérapeutique encourageante pour d'autres maladies génétiques, notamment la mucoviscidose.

Les myopathies des ceintures se caractérisent par une faiblesse musculaire progressive au niveau du bassin (ceinture pelvienne) et des épaules (ceinture scapulaire). Il en existe une trentaine de formes dont celle liée à un déficit en alphasarcoglycane (LGMD R3), une protéine qui stabilise la membrane de la cellule musculaire lors de la contraction du muscle, l'une des plus fréquentes en Europe.

[Des travaux d'Isabelle Richard](#), responsable de l'équipe « [Dystrophies progressives](#) » à Généthon, avaient mis en évidence les mécanismes moléculaires impliqués dans les formes les plus fréquentes d'alpha-sarcoglycanopathie, notamment celle causée par la mutation *R77C* ([Human Molecular Genetics, Mai 2008](#)). En effet, cette mutation, présente chez un tiers des malades concernés, conduit à la production d'une protéine - l'alpha-sarcoglycane - mal formée mais qui a conservé une fonctionnalité. Repérée par le mécanisme biologique assurant le « contrôle qualité » des protéines, elle est détruite, ce qui provoque alors la maladie.

En se basant sur l'expertise de Généthon et sur l'identification de ce mécanisme, l'équipe « [Pharmacologie des dystrophies musculaires](#) » de Xavier Nissan, à I-Stem, a cherché à identifier des médicaments capables d'empêcher la dégradation de cette protéine. Les chercheurs ont d'abord développé un modèle cellulaire puis testé l'efficacité de près d'un millier de molécules chimiques grâce à la technologie de criblage à haut débit. Une fois ce criblage réalisé, l'équipe a collaboré avec la start-up belge Kantify, spécialisée dans le domaine de l'intelligence artificielle, pour identifier les molécules les plus intéressantes. **Ces travaux, réalisés par Lucile Hoch, chercheuse à I-Stem, ont ainsi montré que le Givinostat, en inhibant une enzyme (HDAC) qui régule l'expression d'un gène dans les phases tardives de l'autophagie, processus biologique lors duquel les protéines mal formées sont dissoutes, couplé au Bortezomib, médicament qui bloque un autre mécanisme de destruction des protéines, le protéasome, était la combinaison la plus efficace pour empêcher la dégradation de la protéine *R77C-alpha-sarcoglycane* mal formée. Cette combinaison permettrait d'éviter l'apparition de la maladie.**



« Ce projet est passionnant à plusieurs points de vue car nous avons d'une part, associé l'expertise de Généthon et notamment celle d'Isabelle Richard dans le domaine des myopathies des ceintures, à celle de notre équipe d'I-Stem, et d'autre part, combiné des nouvelles technologies de criblage à haut débit et d'intelligence artificielle. Cette approche innovante nous a permis d'identifier une combinaison de molécules efficace pour l'alpha-sarcoglycanopathie et peut-être, demain, pour d'autres formes de myopathies des ceintures. Nous travaillons désormais à valider cette approche pharmacologique chez des modèles animaux dans l'objectif de lancer ensuite un essai clinique. » explique Xavier Nissan, Directeur de recherche à I-Stem.

Par ailleurs, en étudiant le mécanisme d'action de cette combinaison et la littérature associée, l'équipe a constaté que des principes actifs agissant sur l'inhibition des HDAC étaient également utilisés pour traiter la mucoviscidose, faisant apparaître le Givinostat comme une thérapeutique potentielle. Pour confirmer cette hypothèse, **I-Stem et les équipes de l'hôpital Henri-Mondor (Créteil) ont testé cette molécule sur des modèles cellulaires de la mucoviscidose, une maladie rare qui touche principalement les voies respiratoires et constaté une amplification de l'efficacité des traitements déjà utilisés dans la maladie.**

Publication: Dual blockade of misfolded alpha-sarcoglycan degradation by bortezomib and givinostat combination

Lucile Hoch, Nathalie Bourg, Fanny Degrugillier, Céline Bruge, Manon Benabides, Emilie Pellier, Johana Tournois, Gurvan Mahé, Nicolas Maignan, Jack Dawe, Maxime Georges, David Papazian, Nik Subramanian, Stéphanie Simon, Pascale Fanen, Cédric Delevoey, Isabelle Richard, Xavier Nissan

A propos d'I-Stem : Créé en 2005 par l'AFM-Téléthon, l'Inserm et l'Université d'Evry, I-Stem est un centre de recherche et développement de référence internationale dédié à l'élaboration de traitements innovants pour les maladies génétiques en utilisant des cellules souches pluripotentes (ES et IPS). L'institut utilise ces cellules en tant qu'outils pour comprendre les maladies génétiques et identifier ou mettre au point des thérapies (thérapie cellulaire, criblage pharmacologique). Aujourd'hui, plusieurs essais cliniques sont en cours.

Suivre I-Stem [Twitter](#) et [LinkedIn](#) et [ses actualités](#).

A propos de Généthon : Créé par l'AFM-Téléthon, Généthon est un centre de recherche et de développement à but non lucratif dédié à la thérapie génique des maladies rares, de la recherche à la validation clinique. Un premier produit intégrant des technologies issues de recherches pionnières dans ses laboratoires a obtenu une autorisation de mise sur le marché aux Etats-Unis, en Europe et au Japon pour l'amyotrophie spinale. 12 autres produits issus de la R&D de Généthon, seul ou en collaboration, sont aujourd'hui en essai clinique, et 7 autres sont en préparation pour les phases cliniques.

Suivre Généthon [Twitter](#) et [LinkedIn](#) et ses actualités dans la [Newsroom](#). www.genethon.fr

Contacts presse :

Stéphanie Bardon, Marion Delbouis – 06.45.15.95.87 – presse@afm-telethon.fr