

Nouvelle thérapie génique pour les SLA liées à la mutation C9orf72

Acronyme : GeneTherC9

Investigateur Principal : Martine Barkats / Maria Grazia Biferi

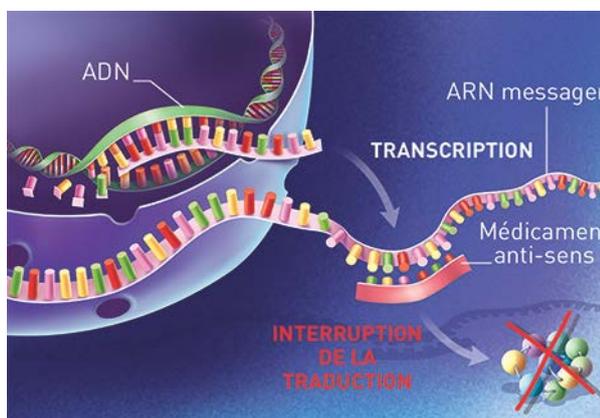
Subvention : 80 000€

Durée du projet : un an

Résumé du projet de recherche

Une des causes génétiques les plus fréquentes de la SLA a récemment été identifiée, il s'agit de l'expansion d'une répétition de nucléotides (répétition C9) dans l'intron 1 du gène *C9orf72* (chromosome 9 open reading frame 72). Une approche très prometteuse pour traiter la SLA-C9 est l'utilisation d'oligonucléotides anti-sens (AS) pour bloquer la transcription des répétitions C9 et neutraliser la formation de foyers d'ARN toxiques pour les cellules (Lagier-Tourenne et al., 2013).

Les oligonucléotides antisens sont de courts segments d'ARN synthétiques, qui se lient spécifiquement à un ARN messager naturel perturbant la synthèse protéique :



cellules

© Sophie Jacopin

La recherche de l'équipe de Martine Barkats est consacrée au transfert de gènes dans le système nerveux central (SNC) et au développement de stratégies thérapeutiques pour les maladies du motoneurone.

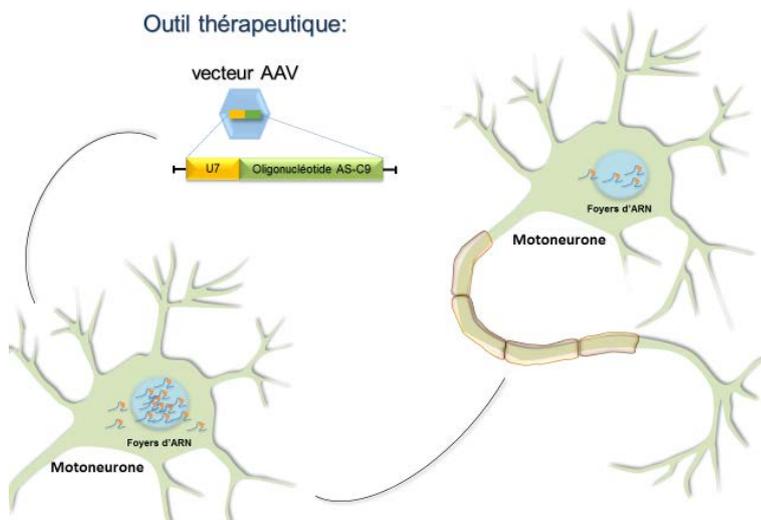
L'échec de la pharmacologie classique pour le traitement de maladies du motoneurone telles que l'amyotrophie spinale (SMA) ou la sclérose latérale amyotrophique (SLA) a conduit la communauté scientifique à développer de nouvelles stratégies moléculaires basées notamment sur le transfert de gènes utilisant des vecteurs viraux. En particulier, les vecteurs dérivés de l'AAV (« Adeno-Associated-Virus ») ont permis d'obtenir des résultats prometteurs dans des modèles animaux de ces maladies. Toutefois, le transfert de gènes généralisé dans le SNC par injection systémique d'AAV (ou de tout autre vecteur de gènes) a longtemps été un obstacle essentiel à la thérapie génique de ces maladies, en raison de l'existence de la barrière hémato-encéphalique (BHE) protégeant naturellement le SNC des agents pathogènes.

Les travaux de cette équipe ont permis de réaliser plusieurs avancées cruciales. Leur première innovation a été la découverte du potentiel sans précédent du vecteur AAV double-brin de sérotype 9 (scAAV9) pour le transfert de gènes systémique et généralisé dans les cellules du SNC, incluant les motoneurones, ceci malgré la présence de la BHE. Sur la base de cette approche originale, une thérapie génique extrêmement efficace a été développée par plusieurs équipes dont la leur dans un modèle souris de SMA, permettant d'augmenter de façon considérable la survie, le poids et l'activité motrice des animaux traités. Un essai clinique prometteur, basé sur cette approche a été initié aux Etats-Unis.

Nouvelle thérapie génique pour les SLA liées à la mutation C9ORF72

Dans la SLA, cette équipe a développé un système de suppression de la SOD1 toxique chez les souris modèles de SLA liée aux mutations SOD1. L'inhibition de la transcription de la SOD1 a été réalisée via l'utilisation d'AS dirigés contre la SOD1 mutée. Les AS ont été véhiculés par le petit ARN nucléaire modifié U7 puis insérés dans le vecteur dérivé du virus adéno-associés (AAV). Les vecteurs AAV ont été injectés *in vivo* pour cibler les motoneurones et les autres cellules impliquées dans la pathologie. Cette stratégie a permis un effet thérapeutique important des souris SOD1 traitées à la naissance ainsi que celles traitées à l'âge adulte (Biferi et al., 2017).

L'objectif de ce nouveau projet est de mettre au point une stratégie thérapeutique basée l'utilisation des séquences AS pour la SLA liée à C9ORF72 en utilisant le petit ARN U7 et les vecteurs AAV. Dans un premier temps, des plasmides



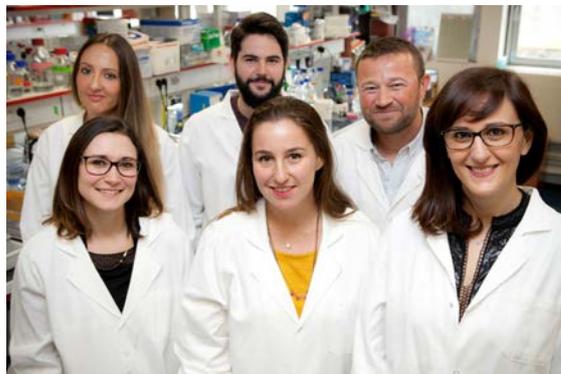
AAV portant l'ARN-U7 et différents AS dirigés contre les répétitions C9 seront fabriqués. L'efficacité de ces plasmides sera testée *in vitro* et le plasmide le plus efficace sera ensuite utilisé pour produire le vecteur AAV-U7-C9. Ce dernier sera alors testé sur les souris modèles C9ORF72 afin de déterminer son potentiel thérapeutique.

Ce projet est réalisé au sein de l'institut de Myologie à Paris



dans le groupe dirigé

par **Martine Barkats**.



De gauche à droite :

En haut : Mathilde Cohen-Tannoudji, Benoit Giroux et Thibaut Marais

En bas : Stéphanie Astord, Aurore Besse et **Maria Grazia Biferi**.