

## Nouvelle thérapie génique pour les SLA liées à la mutation C9ORF72

**Acronyme : GeneTherC9**

**Investigateur Principal : Martine Barkats / Maria Grazia Biferi**

**Subvention : 80 000€**

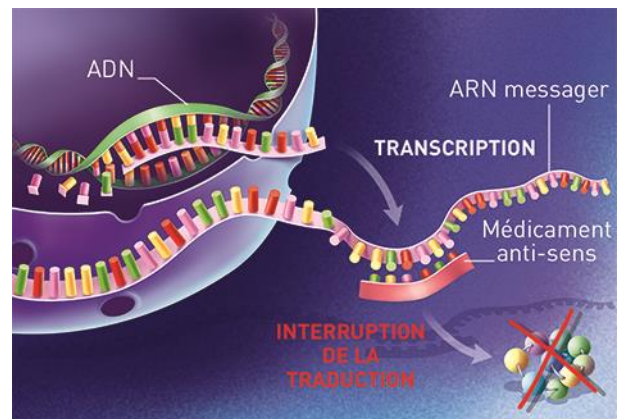
**Durée du projet : un an**

### Résumé du projet de recherche

La cause génétique la plus fréquente de la SLA a récemment été découverte, il s'agit d'une expansion répétitive d'un hexanucléotide dans un gène pas encore caractérisé (C9ORF72). De nombreuses études sont actuellement en cours pour comprendre le mécanisme pathologique associé. Des modèles de souris ont été récemment générés pour mimer les principales caractéristiques moléculaires de la maladie, telles que l'accumulation de foyers d'ARN et la production de répétitions de dipeptides toxiques dans les neurones.

Une des approches les plus prometteuses pour traiter ce trouble est l'utilisation d'oligonucléotides antisens (AS), pour bloquer la transcription et la traduction des répétitions, en empêchant la formation de foyers d'ARN et de DPR.

Les oligonucléotides antisens sont des chaînes synthétiques d'acides nucléiques simples brins qui se lient à l'ARN modifiant ainsi la synthèse protéique.



© Sophie Jacopin

L'objectif principal de l'équipe de Martine Barkats est d'identifier des stratégies efficaces pour le transfert de gène dans le système nerveux central (SNC) et ainsi développer de nouvelles thérapies pour les maladies du motoneurone. En particulier, ils travaillent sur l'amyotrophie spinale (SMA) et la sclérose latérale amyotrophique (SLA), deux pathologies encore incurables.

Leurs études ont ouvert de nouvelles perspectives et applications pour le traitement des maladies du SNC, en utilisant les vecteurs dérivés des virus adéno-associés (AAV). En effet, leur équipe a découvert le potentiel de transduction unique des vecteurs AAV de sérotype 9 (AAV9) dans le SNC suite à une administration systémique (Barkats, brevet 2007; Duque et al., 2009).

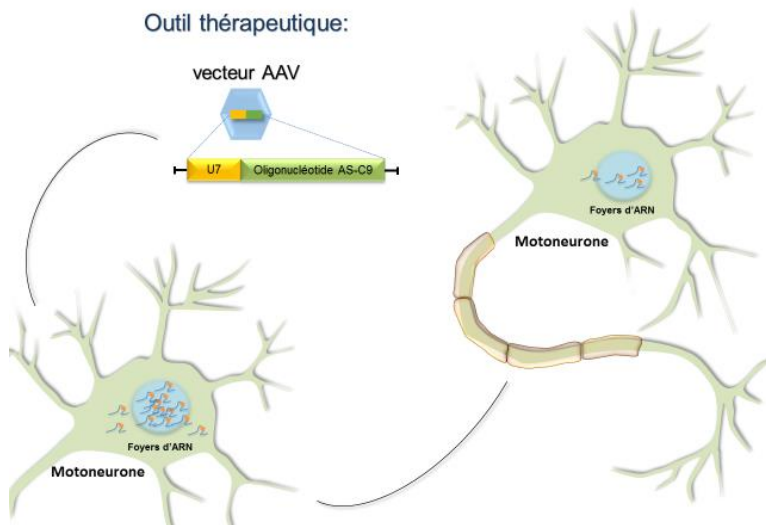
Grâce à la capacité des vecteurs AAV de cibler le SNC, ils ont développé une thérapie génique efficace pour la SMA capable d'augmenter la survie et d'améliorer le phénotype d'un modèle de souris SMA sévère. Un essai clinique de phase I / II, utilisant une approche similaire, est en cours aux Etats-Unis pour les patients SMA de type 1 (NCT02122952).

Plus récemment, ils ont développé une technique innovante pour traiter la SLA liée aux mutations de la Superoxyde dismutase 1 (SOD1). En utilisant une approche par saut d'exon via les vecteurs AAV, ils ont induit une réduction importante et globale de SOD1 mutée chez le modèle de souris SOD1G93A. L'inhibition de la transcription de la

## Nouvelle thérapie génique pour les SLA liées à la mutation C9ORF72

SOD1 a été réalisée grâce à des AS dirigés contre la SOD1 mutée. Les AS ont été délivrés via le petit ARN nucléaire modifié U7, puis insérés dans le vecteur AAV. Cette stratégie a fourni un excellent effet thérapeutique chez les souris nouveau-nées en augmentant leur taux de survie d'environ 100%. L'effet thérapeutique a également été conséquent chez les souris adultes avec un taux de survie augmenté de plus de 50% (Biferi et al., 2017).

Leur nouvel objectif est de développer un traitement pour la SLA liée aux mutations dans le gène C9ORF72. Ils



proposent de développer une thérapie génique délivrant des séquences AS, médiée par l'AAV-U7. La particule U7 protégera les séquences AS et l'utilisation de vecteurs AAV permettra une administration in vivo et une augmentation de l'effet thérapeutique.

La première étape consistera à concevoir des plasmides AAV portant l'ARN-U7 et différents AS dirigés contre les répétitions C9 (pAAV-U7-C9). L'efficacité d'inhibition de ces plasmides sera testée in vitro.

Le plasmide pAAV-U7-C9 le plus efficace sera utilisé pour produire les vecteurs AAV10-U7-C9.

La deuxième phase du projet consistera donc à tester le vecteur thérapeutique sur des souris C9ORF72.

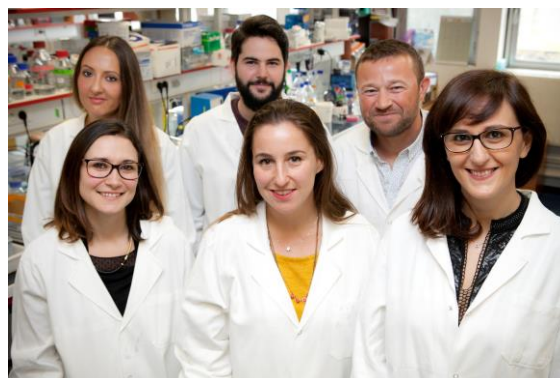
Le projet sera mené au sein du Centre de Recherche en Myologie de l'Institut de Myologie de Paris dans le groupe de recherche dirigé par



**Martine Barkats.**



©Christophe Hargoues



De gauche à droite :

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

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