

Progresser dans la mise au point d'une thérapie génique pour les SLA liées à la mutation C9ORF72

Acronyme : GeneTherC9

Investigateur Principal : Maria Grazia BIFERI

Subvention : 150 000€

Durée du projet : deux ans

Résumé du projet de recherche présenté par Maria Grazia Biferi

Notre groupe de recherche a récemment mis au point une stratégie de thérapie génique via l'AAV pour une forme génétique de la sclérose latérale amyotrophique (SLA), causée par des mutations du gène SOD1 (représentant environ 20% des cas familiaux de SLA). En utilisant une approche basée sur les molécules antisens pour réduire l'expression de la protéine SOD1 toxique, nous avons rapporté un effet thérapeutique chez un modèle murin de la maladie. Cette thérapie génique et d'autres stratégies similaires de réduction de la SOD1 toxique sont actuellement en cours de développement préclinique.

Dorénavant notre objectif est de tester une approche de ciblage génétique pour la forme la plus courante de mutation génétique retrouvée dans la SLA familiale comme dans la SLA sporadique et caractérisée par une expansion répétée d'hexanucléotides (HRE) dans le gène C9ORF72 (C9). L'HRE exerce ses effets pathologiques par trois mécanismes non exclusifs : la perte de la fonction de la protéine C9, la toxicité de l'ARN nucléaire de l'HRE formant des agrégats (foyers d'ARN) et l'accumulation de dipeptides. Nous avons récemment évalué les effets de l'expression d'AS spécifiques de l'HRE dans des modèles cellulaires dérivés de patients. Nous avons observé la réduction des foyers d'ARN, dans les cellules SLA-C9 traitées, comparativement à celles traitées avec l'AS non spécifique (AS contrôle) (Figure). **Ces résultats positifs obtenus grâce au financement de la Fondation Thierry Latran en 2018 permettent de passer à l'étape suivante.**

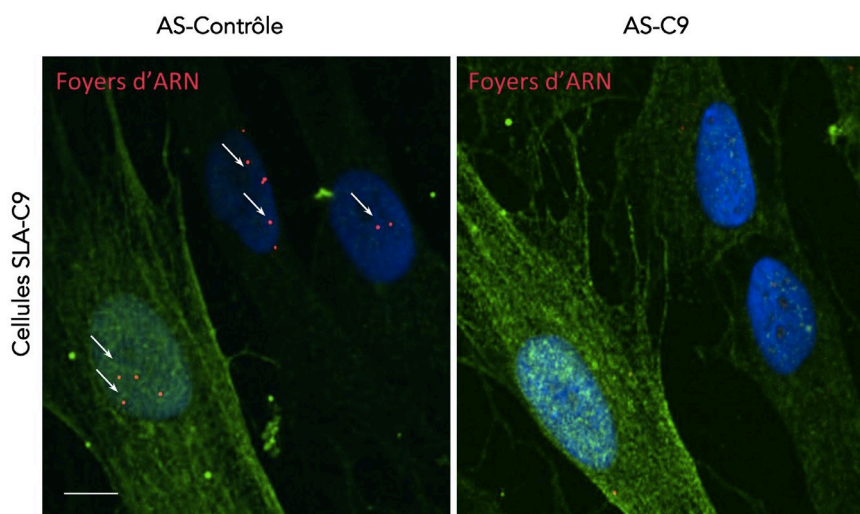


Figure. Réduction des foyers d'ARN dans les cellules SLA-C9 après traitement par l'AAV-AS-C9. Image représentative de l'analyse FISH et de l'analyse par immunofluorescence, de cellules SLA-C9 transduites avec le vecteur viral exprimant la GFP, le témoin AS (AS-Contrôle, séquence non spécifique) ou l'AS spécifique de C9 (AS-C9). Barre d'échelle 100 μ m. Les flèches indiquent certains des foyers d'ARN nucléaire.

Progresser dans la mise au point d'une thérapie génique pour les SLA liées à la mutation C90RF72

Nous voulons maintenant tester cette approche sur un modèle murin de la maladie. Pour cela, nous injecterons l'AAV-AS-C9 dans des souris SLA-C9 pour analyser l'effet du vecteur sur le phénotype des souris. Un résultat positif de cette stratégie ouvrirait des perspectives de traitement de la SLA liée aux mutations C9.

Ce projet est mené par **Maria Grazia Biferi**, Institut de Myologie, Paris

