

jeudi 29 juin 2017

COMMUNIQUÉ DE PRESSE

Une avancée majeure vers un traitement contre le vieillissement accéléré

Dans une étude publiée ce jour dans la revue *EMBO Molecular Medicine*¹, l'équipe dirigée par le Professeur Nicolas Lévy identifie le mécanisme lié à l'accumulation de la progérine, protéine toxique produite au cours du vieillissement, et démontre le potentiel thérapeutique d'une nouvelle molécule – MG132 – pour traiter la progeria, un syndrome rare de vieillissement prématuré et accéléré. Nicolas Lévy et son équipe ont démontré la capacité de cette molécule à diminuer considérablement la production de progérine et à la dégrader simultanément. Au-delà de son utilisation pour lutter contre la Progeria, cette molécule comme d'autres composés de la même famille, sont en cours d'évaluation pour le traitement d'autres maladies rares comme de maladies plus fréquentes et en particulier certains cancers.

Ces travaux soutenus par Aix-Marseille Université, la fondation A*Midex, l'Inserm et l'AFM-Téléthon ouvrent la voie vers un essai thérapeutique et le développement de composés destinés à lutter contre les effets du vieillissement accéléré et physiologique.

La progeria de Hutchinson Gilford (HGPS) est une maladie génétique extrêmement rare et sévère qui provoque un vieillissement très précoce et accéléré des enfants. Bien qu'épargnant les fonctions cérébrales, elle évolue vers un vieillissement de la majorité des organes, les conséquences les plus dramatiques étant observés au niveau de la peau, du tissu adipeux, du système cardiovasculaire et des os. Constamment fatale, le décès survient généralement autour de l'âge de 13 ans. Cette maladie, qui concerne 1 naissance sur 10 à 20 millions dans le monde, est causée par une mutation du gène LMNA et induit la production et l'accumulation dans le noyau cellulaire, d'une protéine toxique, la progérine. Celle-ci induit des dysfonctionnements cellulaires graves (cassures de l'ADN non réparées, défauts de prolifération et différenciation cellulaire, ...). La progeria est ainsi un modèle unique pour comprendre des mécanismes majeurs du vieillissement naturel. Depuis 2003, Nicolas Lévy et son équipe ont identifié le gène et le mécanisme de la progeria et d'autres maladies du vieillissement, développé des approches thérapeutiques et conduit le premier essai européen chez 12 enfants atteints de la maladie.



La progérine (jaune), protéine toxique accumulée dans les cellules au cours de la progeria, est exclue des noyaux (bleu) puis éliminée sous l'effet du traitement par une molécule de type MG.

Dans l'étude publiée ce jour, l'équipe de Nicolas Lévy - UMR_S 910, Aix-Marseille Université/Inserm - a identifié le mécanisme par lequel la progérine s'accumule sans être dégradée et a identifié une famille de molécules permettant non seulement une très forte diminution de sa production initiale mais aussi son élimination simultanée. Ces travaux, menés à partir de cellules d'enfants progeria et du modèle de souris développé au sein de cette même équipe, ouvrent la voie à un essai clinique pour la progeria et d'autres maladies graves avec

vieillesse accélérée. Ils seront également exploités afin de définir le potentiel de chaque molécule de la famille identifiée, dans le cadre de maladies génétiques rares, de certains cancers, comme au cours du vieillissement naturel. Pour le Dr. Karim Harhour, premier auteur de l'étude, « ces 5 années de travail nous ont permis de découvrir le véritable mécanisme par lequel la progerine s'accumule sans pouvoir être dégradée, ainsi qu'une classe de molécules jusque-là inexploitées dont le potentiel thérapeutique semble majeur ».

« Ces travaux s'inscrivent dans la droite ligne de nos recherches dans le domaine des maladies génétiques rares, visant toujours à traduire la connaissance de mécanismes fondamentaux, en traitements aussi efficaces que possibles pour nos malades. Ceci ne peut être obtenu que grâce à la convergence de talents, de métiers, d'expertises afin de servir une ambition commune, celle de multiplier les traitements efficaces pour nos malades tout en réduisant le temps d'accès; c'est vers cette philosophie d'une recherche intégrée aux problématiques de soin que nous devons tendre et nous la défendons avec la création de l'institut GIPTIS* », explique pour sa part Nicolas Lévy, responsable de l'étude et porteur de l'Institut GIPTIS* qui devrait ouvrir en 2020 à Marseille.

Ces travaux ont fait l'objet d'un dépôt de brevet - WO2016/113357 - dont Aix-Marseille Université, l'Inserm, l'AFM-Téléthon, le CNRS et la biotech ProGeLife** sont co-propriétaires.

*GIPTIS : Genetics Institute for Patients Therapies Innovation and Science (www.giptis.com)

** www.progelife.com

¹MG132-Induced progerin clearance is mediated by autophagy activation and splicing regulation.

Harhour K, ¹ Navarro C, ¹ DePetris D, ¹ Mattei MG, ¹ Nissan X, ² Cau P, ^{1,3} De Sandre-Giovannoli A, ^{1,4} and Lévy N ^{1,4} *<http://embomolmed.embopress.org/cgi/doi/10.15252/emmm.201607315>

¹-Aix Marseille Université, Inserm, GMGF « Génétique Médicale et Génomique Fonctionnelle » - UMR_S910, Marseille, France ; ²-CECS, I-STEM, Institut des cellules Souches pour le Traitement et l'Etude des maladies Monogéniques, AFM, Evry, France ; ³-APHM, Hôpital de la Timone, service de biologie cellulaire, Marseille, France ; ⁴- APHM, Hôpital de la Timone, Département de Génétique Médicale, Marseille, France.

[£] Splicing directed therapy in a new mouse model of human accelerated aging. Osorio, Navarro et al., Science transl med, 2011.



Nicolas Lévy : - Chef de service - département de Génétique Médicale, Campus Hospitalier & Universitaire Timone ;

- Directeur - Unité de recherches AMU/Inserm GMGF « Génétique Médicale et Génomique Fonctionnelle » - UMR_S910 ;

- Porteur du projet d'institut GIPTIS ;

Marseille, France

À propos d'Aix-Marseille Université (AMU) :

AMU est la plus grande université francophone par ses 77000 étudiants, dont 10 000 internationaux, ses 8000 personnels et par son budget de 750 M€. Formation, orientation, insertion professionnelle, recherche et valorisation de la connaissance sont les piliers de cet établissement pluridisciplinaire et interdisciplinaire. Les formations d'AMU s'adosent à 130 structures de recherche en lien, avec les organismes nationaux. En 2016, AMU et ses partenaires (CNRS, Inserm, CEA, IRD, ECM, IEP, AP-HM) ont obtenu la pérennisation de leur Initiative d'Excellence (Idex), A*MIDEX, après évaluation et proposition du jury international.

À propos de l'Inserm :

Créé en 1964, l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm) est un établissement public à caractère scientifique et technologique, placé sous la double tutelle du Ministère de l'Éducation nationale, de l'Enseignement supérieur et de la Recherche et du ministère des Affaires sociales, de la Santé. L'Inserm est le seul organisme public français dédié à la recherche biologique, médicale et à la santé humaine avec près de 15000 chercheurs, ingénieurs, techniciens, hospitalo-universitaires, post-doctorants et quelque 300 laboratoires. Ses chercheurs ont pour vocation l'étude de toutes les maladies, des plus fréquentes aux plus rares. L'Inserm est membre fondateur d'Aviesan*, l'Alliance nationale pour les sciences de la vie et de la santé créée en 2009.

* Autres membres fondateurs d'Aviesan : CEA, CNRS, CHRU, CPU, INRA, INRIA, Inserm, Institut Pasteur, IRD

À propos de l'AFM-Téléthon:

L'AFM-Téléthon est une association de malades et de parents de malades engagés dans le combat contre la maladie. Grâce aux dons du Téléthon (92,7 millions d'euros en 2016), elle est devenue un acteur majeur de la recherche biomédicale pour les maladies rares en France et dans le monde. Elle soutient aujourd'hui des essais cliniques concernant des maladies génétiques de la vue, du sang, du cerveau, du système immunitaire, du muscle. À travers ses laboratoires, c'est également une association atypique en capacité de concevoir, produire et tester ses propres médicaments de thérapie innovante.

CONTACTS PRESSE :

Aix-Marseille Université

Delphine Bucquet

Directrice de la communication

delphine.bucquet@univ-amu.fr

04 91 39 65 66 – 06 12 74 62 32

twitter.com/univamu - www.univ-amu.fr

AFM-Téléthon

Stéphanie Bardon

Responsable du service de presse

sbardon@afm-telethon.fr

01 69 47 12 78

Inserm Séverine

Ciancia

Responsable service de presse

severine.ciancia@inserm.fr

01 44 23 60 86