

## Maladie de Pompe

### Brève AFM

<https://www.afm-telethon.fr/actualites/maladie-pompe-therapie-genique-efficace-chez-souris-severement-atteinte-140609>

### **Maladie de Pompe : une thérapie génique efficace chez la souris sévèrement atteinte** *Une équipe de Généthon met en évidence l'efficacité de sa thérapie génique dans la maladie de Pompe, y compris sur le plan respiratoire.*

Pour mieux comprendre une maladie et identifier de futurs traitements, les chercheurs travaillent souvent en laboratoire sur des modèles animaux qui reproduisent au maximum les caractéristiques de la maladie tant sur le plan clinique que moléculaire. Dans la [maladie de Pompe](#), les modèles les plus utilisés sont des souris dont le gène impliqué de la maladie (le gène *GAA*) a été inactivé. Elles ne reproduisent toutefois pas toutes les manifestations cliniques de la maladie ; la fonction respiratoire notamment est relativement épargnée.

#### **Une souris sévèrement atteinte...**

Une équipe de [Généthon](#), le laboratoire de thérapie génique de l'AFM-Téléthon, a mis au point un nouveau modèle de souris : il s'agit du premier modèle « sévère » de la maladie de Pompe. Ces rongeurs en reproduisent les principales manifestations (faiblesse musculaire, atteinte locomotrice et cardiaque...), y compris une atteinte respiratoire sévère précoce.

#### **... dont les symptômes sont améliorés par thérapie génique**

Les chercheurs ont utilisé ce nouveau modèle pour évaluer l'efficacité de leur approche de thérapie génique. Comme [démonstré dans une précédente étude](#), elle repose sur un produit ciblant le foie dans le but de lui faire fabriquer une forme modifiée de l'enzyme *GAA*, qui, sécrétée dans le sang, ira se distribuer aux autres tissus. Trois mois après son administration, ce traitement est parvenu à restaurer l'activité de la *GAA* dans les tissus musculaires et nerveux. Les atteintes musculaires ainsi que respiratoires de ce nouveau modèle sont améliorées.

Le laboratoire pharmaceutique [Sparks Therapeutics](#), qui a conclu un accord de licence avec Généthon pour le développement et la commercialisation de cette approche de thérapie génique, devrait lancer prochainement un premier essai clinique chez 20 adultes atteints d'une forme tardive modérée de maladie de Pompe, traités depuis au moins deux ans par enzymothérapie substitutive.

#### **Source**

[Gene therapy with secreted acid alpha-glucosidase rescues Pompe disease in a novel mouse model with early-onset spinal cord and respiratory defects](#)

P Colella, P Sellier, M J Gomez et al.

*EBioMedicine*. 2020 (Oct). 61:103052.

---

### Brève AIM

### **Une thérapie génique efficace également sur la fonction respiratoire dans la maladie de Pompe**

La maladie de Pompe est liée à des mutations du gène *GAA* qui code une enzyme intervenant dans la dégradation du glycogène en glucose. Elle se traduit par une myopathie de surcharge et, très souvent, par une insuffisance respiratoire restrictive. Jusqu'à présent, les modèles de souris mis au point en laboratoire en inactivant le gène *GAA* ne présentent qu'un phénotype modéré de la maladie, avec une fonction respiratoire relativement épargnée.

Des chercheurs de [Généthon](#) viennent de publier un article sur le premier modèle de souris présentant un phénotype sévère de la maladie qui associe faiblesse musculaire, atteinte locomotrice, hypertrophie cardiaque, atteinte respiratoire sévère précoce et mortalité précoce. Ce modèle murin qui n'exprime pas le gène *GAA*, a été mis au point en croisant deux types de souris et en agissant sur le gène *Ltbp4*, un gène connu pour modifier la sévérité des dystrophies chez la souris.

Les chercheurs ont ensuite traité ces souris âgées de 2 mois avec une approche de thérapie génique qui cible le foie pour qu'il sécrète une forme modifiée de GAA qui ira se distribuer aux autres tissus. Trois mois après l'administration du traitement, l'activité de la GAA a été restaurée dans les tissus musculaire et nerveux avec une amélioration de la force musculaire mais aussi de la fonction respiratoire.

Un essai clinique avec cette thérapie génique mené par laboratoire pharmaceutique [Sparks Therapeutics](#), qui a conclu à un [accord de licence avec Généthon en 2017](#), est en préparation chez 20 adultes atteints d'une forme tardive modérée de maladie de Pompe, traités depuis au moins deux ans par enzymothérapie substitutive.

#### **Source**

[Gene therapy with secreted acid alpha-glucosidase rescues Pompe disease in a novel mouse model with early-onset spinal cord and respiratory defects](#)

*P Colella, P Sellier, M J Gomez et al.*

*EBioMedicine. 2020 (Oct). 61:103052.*