

Dystrophie musculaire de Duchenne

Brève AFM

<https://www.afm-telathon.fr/actualites/golodirsen-dmd-tendance-protoger-muscle-140737>

Golodirsen et DMD : une tendance à protéger le muscle

La dystrophine produite chez les patients traités par le golodirsen (saut de l'exon 53 du gène DMD) pendant 48 semaines limiterait la dégénérescence des muscles

Le golodirsen (Vyondys 53 - SRP-4053) est un [oligonucléotide antisens](#) qui permet le saut de l'exon 53 du gène de la dystrophine (gène *DMD*). Développé par le laboratoire *Sarepta Therapeutics*, il a obtenu en février 2020 [une AMM conditionnelle aux Etats-Unis](#) dans la [dystrophie musculaire de Duchenne](#) (DMD). Les premiers résultats d'un [essai de phase I/II du golodirsen](#) concernant 25 garçons atteints de DMD et âgés de 6 à 15 ans, avaient mis en évidence une production significative de dystrophine dans les muscles après 48 semaines de traitement.

Une analyse de l'activité de la dystrophine produite par saut d'exon

De nouveaux résultats de cet essai viennent d'être publiés dans la revue *Acta Neuropathologica Communication*. Ils portent sur l'analyse par immunofluorescence de plusieurs protéines musculaires (localisation, quantité) à partir de biopsies de muscles des participants à l'essai, prélevées à 48 semaines de traitement, afin de faire le lien avec l'activité de la dystrophine produite :

- des protéines de la membrane cellulaire, l' α -sarcoglycane et le β -dystroglycane (et la laminine $\alpha 2$), associées à la dystrophine pour former le complexe DAP (*dystrophine associated protein*) essentiel à la solidité mécanique des cellules musculaires ;
- des formes de myosine immature (foétale et développementale) qui augmentent quand la cellule musculaire se régénère.

Les protéines associées à la dystrophine interagissent avec elle

Cette analyse ne montre pas de changement significatif du taux de protéines associées à la dystrophine, malgré la production de cette protéine par saut d'exon. L' α -sarcoglycane et le β -dystroglycane étaient déjà présents avant le traitement.

En revanche, une analyse plus fine de la membrane des cellules musculaires montre que le β -dystroglycane est augmenté de manière significative dans les zones où dystrophine est présente, contrairement aux régions membranaires où elle est absente. Un argument qui indiquerait que la dystrophine nouvellement synthétisée serait capable d'interagir avec le β -dystroglycane, comme le ferait la dystrophine naturelle.

La dégénérescence diminue dans les muscles de certains patients

Pour l'ensemble des participants, il n'y a en moyenne pas de changements significatifs du taux de fabrication des formes de myosine foétale et développementales (myosine f/d) visualisées en fluorescence après 48 semaines de traitement avec le golodirsen. Mais les données obtenues sont très variables d'un participant à l'autre : pour la moitié d'entre eux, le pourcentage de myosine f/d diminue de plus de 1% (7,1 % en moyenne), tandis que pour 8 participants, ce taux augmente de 4,3 % en moyenne, et pour 4 d'entre eux, il reste stable. Les auteurs ont montré que chez la majorité des patients ayant un taux de dystrophine élevé (mesuré par immunofluorescence), le taux de myosine f/d était plus faible, indiquant une certaine fonctionnalité de la dystrophine synthétisée par saut d'exon.

Des études supplémentaires restent nécessaires pour confirmer ces données sur le long terme et évaluer leur impact sur le plan fonctionnel.

Source

[The administration of antisense oligonucleotide golodirsen reduces pathological regeneration in patients with Duchenne muscular dystrophy](#)

Scaglioni D, Catapano F, Ellis M, Torelli S, Chambers D, Feng L, Beck M, Sewry C, Monforte M, Harriman S, Koenig E, Malhotra J, Popplewell L, Guglieri M, Straub V, Mercuri E, Servais L, Phadke R, Morgan J, Muntoni F. *Acta Neuropathol Commun.* 2021 Jan 6;9(1):7.

Brève AIM

<https://www.institut-myologie.org/2021/02/19/de-nouveaux-resultats-du-golodirsén-dans-la-dmd-montrent-une-tendance-a-protéger-le-muscle-de-la-dégénérescence/>

De nouveaux résultats du Golodirsén dans la dystrophie musculaire de Duchenne montrent une tendance à protéger le muscle de la dégénérescence

Le golodirsén (Vyondys 53 - SRP-4053) oligonucléotide antisens (*Sarepta Therapeutics*) qui vise le saut de l'exon 53 du gène de la dystrophine (*DMD*) est autorisé aux Etats-Unis dans la dystrophie musculaire de Duchenne (DMD) depuis février 2020.

De nouvelles données de l'essai de phase I/II du golodirsén (terminé depuis 2019) viennent d'être publiées dans la revue *Acta Neuropathologica Communication*.

Cet essai international a concerné 25 garçons atteints de DMD, âgés de 6 à 15 ans, traités pendant plus de 2 ans et demi avec le golodirsén, à raison d'une injection par semaine.

Les derniers résultats parus portent sur l'analyse par immunofluorescence de plusieurs protéines musculaires, à partir de biopsies musculaires des 25 participants à l'essai, à 48 semaines de traitement, dans le but de faire le lien avec l'activité de la dystrophine produite par saut d'exon.

Ont été analysées :

- les α -sarcoglycane et β -dystroglycane (et la laminine $\alpha 2$) ;
- des formes de myosine immature (fœtale et développementale – myosine f/d).

Une augmentation du β -dystroglycane là où la dystrophine est présente

L'analyse des biopsies par immunofluorescence ne montre pas de changement significatif de taux de protéines associées à la dystrophine : l' α -sarcoglycane et le β -dystroglycane étaient déjà présents avant le traitement. Une analyse plus fine des zones du sarcolemme montre cependant que là où la dystrophine est présente, le β -dystroglycane est augmenté de manière significative, contrairement aux régions membranaire où elle est absente.

La dégénérescence diminue dans les muscles de certains patients

Sur l'ensemble des participants le taux moyen de myosine f/d visualisé en fluorescence après 48 semaines de traitement avec le golodirsén ne change pas de manière significative.

Mais la variation du taux de myosine f/d est très divergente d'un participant à l'autre : il diminue de 7,1 % en moyenne chez la moitié d'entre eux (12/24), augmente de 4,3 % en moyenne chez un tiers d'entre eux (8/24) et reste stable pour 4 d'entre eux.

Les auteurs ont montré que chez la majorité des patients ayant un taux de dystrophine élevé (mesuré par immunofluorescence), le taux de myosine f/d était plus faible, indiquant une certaine fonctionnalité de la dystrophine synthétisée par saut d'exon.

Ces résultats indiqueraient que la dystrophine nouvellement produite serait fonctionnelle dans les cellules musculaires où elle est présente. Des études supplémentaires restent nécessaires pour confirmer ces données sur le long terme et en évaluer l'impact fonctionnel.

Source

[*The administration of antisense oligonucleotide golodirsén reduces pathological regeneration in patients with Duchenne muscular dystrophy*](#)

Scaglioni D, Catapano F, Ellis M, Torelli S, Chambers D, Feng L, Beck M, Sewry C, Monforte M, Harriman S, Koenig E, Malhotra J, Popplewell L, Guglieri M, Straub V, Mercuri E, Servais L, Phadke R, Morgan J, Muntoni F. *Acta Neuropathol Commun.* 2021 Jan 6;9(1):7.