

Dystrophie musculaire oculopharyngée

Brève AFM

<https://www.afm-telethon.fr/actualites/dmop-therapie-genique-preclinique-prometteuse-140841>

DMOP : une thérapie génique préclinique prometteuse

*Une approche visant à « éteindre et à remplacer » le gène **PABPN1** anormal avec un gène thérapeutique améliore la force d'une souris modèle de DMOP.*

La [dystrophie musculaire oculopharyngée \(DMOP\)](#) est une maladie autosomique dominante : c'est l'expression d'un seul exemplaire du gène *PABPN1* anormal qui provoque la maladie. La difficulté pour traiter par thérapie génique une anomalie génétique dominante est que, contrairement aux maladies autosomiques récessives où les deux copies du gène sont malades, apporter un exemplaire normal du gène n'est pas suffisant. Il est nécessaire de supprimer d'abord l'action de l'exemplaire du gène anormal pour que l'autre, normal, puisse s'exprimer.

Une thérapie génique à deux coups

C'est pourquoi une équipe franco-américaine a développé dans un premier temps [une double thérapie génique](#) pour empêcher d'une part l'expression de la protéine PABPN1 anormale et ses conséquences toxiques sur la cellule musculaire tout en permettant d'autre part la synthèse d'une protéine PABPN1 normale.

L'administration intramusculaire de deux vecteurs AAV recombinants, l'un transportant un ARN interférent qui empêche l'expression des deux gènes *PABPN1* (normal et anormal) et l'autre apportant un gène *PABPN1* normal insensible à l'ARN interférent, a amélioré significativement les anomalies musculaires d'une souris modèle de DMOP.

D'une injection, deux effets !

Cette même équipe a poursuivi le développement de sa stratégie en utilisant des séquences « d'extinction et de remplacement » intégrées à un seul vecteur AAV9, appelé BB-301. Une injection intramusculaire unique de BB-301 à des souris modèles de DMOP a restauré une force musculaire et un poids de l'animal comparables à ceux d'une souris normale et a amélioré les marqueurs de la maladie.

Les études précliniques chez l'animal ont aussi permis de démontrer qu'un taux d'extinction de PABPN1 de 31% est suffisant pour faire disparaître les symptômes de la maladie et ses marqueurs tissulaires.

Des études préalables à un essai chez l'homme

La société *Benitec Biopharma* qui développe le BB-301 poursuit les études précliniques pour évaluer la bonne tolérance du produit et déterminer la dose à utiliser. Elle annonce dans un communiqué de presse la tenue en mai 2021 d'une réunion de travail pour préparer, à la lumière de résultats prometteurs obtenus dans les muscles pharyngés d'un chien modèle atteint de DMOP, un essai clinique chez l'homme à horizon 2022.

Le BB-301 a obtenu la [désignation de médicament orphelin](#) en Europe et aux États-Unis.

Source

[BB-301: a silence and replace AAV-based vector for the treatment of oculopharyngeal muscular dystrophy](#)

Vanessa Strings-Ufombah, Alberto Malerba, Shih-Chu Kao, Sonal Harbaran, Fanny Roth, Ornella Cappellari, Ngoc Lu-Nguyen, Keiko Takahashi, Sophie Mukadam, Georgina Kilfoil, Claudia Kloth, Petrus Roelvink, George Dickson, Capucine Trollet, David Suhy
Mol Ther Nucleic Acids. 2021 Feb 18;24:67-78.

[Benitec Biopharma Announces Successful Results from the Interim Analysis of the BB-301 Pilot Dosing Study](#)

Benitec Biopharma Inc., Communiqué de presse du 24 février 2021

Vidéo YOUTUBE à intégrer : La révolution de la thérapie génique

<https://www.youtube.com/watch?v=SgLNQJFqQqo>

Brève AIM

<https://www.institut-myologie.org/2021/06/03/une-injection-unique-dune-double-therapie-genique-prometteuse-dans-la-dmop/>

Une injection unique d'une double thérapie génique prometteuse dans la DMOP

La [dystrophie musculaire oculopharyngée](#) (ou DMOP) est une myopathie relativement rare touchant préférentiellement une population d'âge mûr. Transmise selon un mode autosomique dominant, elle se traduit par l'installation progressive, à partir de l'âge de cinquante ans, d'une chute bilatérale des paupières et de troubles de la déglutition, ainsi que l'apparition d'un déficit de la musculature de la ceinture pelvienne. L'évolution des symptômes est lente mais aboutit souvent à une dysphagie marquée avec un risque élevé de pneumopathie d'inhalation et de dénutrition. La présence d'une expansion de triplets nucléotidiques dans le gène *PABPN1* est à l'origine de la maladie. Celle-ci entraîne la production de résidus polyalanines toxiques pour la cellule.

Dans un article publié en février 2021, une équipe franco-américaine publie les résultats prometteurs d'une thérapie génique qui administre, en une seule injection intramusculaire, une double séquence qui « éteint et remplace » le gène *PABPN1* muté. Ce produit, le BB-301, administré à des souris modèles de DMOP a restauré leur force musculaire et leur poids.

La même équipe avait apporté la [preuve de concept d'une thérapie génique double \(l'une qui éteint, l'autre qui remplace\) dans la DMOP](#) en 2017.

Dans un communiqué de presse société *Benitec Biopharma*, qui développe le BB-301, annonce la poursuite d'études précliniques encourageantes en prévision d'un essai clinique chez l'homme qui pourrait démarrer en 2022.

Le BB-301 a obtenu la désignation de médicament orphelin pour l'Europe et les États-Unis.

Source

[BB-301: a silence and replace AAV-based vector for the treatment of oculopharyngeal muscular dystrophy](#)

Vanessa Strings-Ufombah, Alberto Malerba, Shih-Chu Kao, Sonal Harbaran, Fanny Roth, Ornella Cappellari, Ngoc Lu-Nguyen, Keiko Takahashi, Sophie Mukadam, Georgina Kilfoil, Claudia Kloth, Petrus Roelvink, George Dickson, Capucine Trollet, David Suhy
Mol Ther Nucleic Acids. 2021 Feb 18;24:67-78.

[Benitec Biopharma Announces Successful Results from the Interim Analysis of the BB-301 Pilot Dosing Study](#)

Benitec Biopharma Inc., Communiqué de presse du 24 février 2021