Dystrophie musculaire de Duchenne

Actualité AFM
Myopathie de Duchenne : de nouveaux résultats d'un essai de thérapie génique GALGT2 | AFM Téléthon (afm-telethon.fr)

Myopathie de Duchenne : de nouveaux résultats d'un essai de thérapie génique GALGT2

Les résultats de cet essai mettent en évidence une bonne tolérance du produit de thérapie génique, une expression locale de GALGT2 dans les muscles mais une efficacité encore à démontrer.

Le gène *GALGT2* code une enzyme favorisant l'expression de plusieurs protéines (utrophine, dystroglycane, plectine1...) importantes pour stabiliser la membrane des cellules musculaires et améliorer la fonction musculaire. Augmenter l'expression de *GALGT2* par thérapie génique permettrait de stimuler celle de ces protéines et d'améliorer la maladie, ce qui pourrait constituer une bonne alternative à la thérapie génique avec une micro-dystrophine chez les personnes qui ne peuvent pas en bénéficier.

Des résultats positifs sur la tolérance
Dans un article paru en décembre 2022, une équipe américaine a publié les premiers résultats d'un essai clinique de phase I/II dont l'objectif a été d'évaluer la tolérance et l'efficacité du produit de thérapie génique GALGT2 incorporé dans un vecteur viral (AAVrh74) chez deux participants atteints de myopathie de Duchenne (DMD). Le candidat-médicament est injecté localement dans les vaisseaux (artère et veine) de chaque cuisse des deux participants (une faible dose pour celui âgé de 9 ans et une forte dose pour celui de 7 ans).
L'étude montre qu'après un suivi de deux ans, le traitement a été bien toléré et qu'il n'a provoqué aucun effet indésirable. Des biopsies musculaires réalisées trois ou quatre mois après le traitement, montrent que les niveaux de la protéine GALGT2 ont augmenté par rapport au niveau de référence avant traitement.

Une efficacité thérapeutique plus controversée
Bien que cette étude n'ait pas été conçue pour évaluer l'efficacité fonctionnelle du traitement, elle met en évidence des premiers résultats deux ans après les injections : pour le garçon ayant reçu la forte dose, la fonction motrice s'est nettement améliorée, contrairement à celui ayant reçu la faible dose qui a vu sa fonction motrice décliner.
Les auteurs soulignent que si cet essai mené sur un faible nombre de participants ne permet pas de tirer de conclusions sur l'efficacité thérapeutique de l'approche thérapeutique, il permettra d'orienter les prochains essais cliniques sur la dose et l'âge des participants.

Source
A first-in-human phase I/IIa gene transfer clinical trial for Duchenne muscular dystrophy using rAAVrh74.MCK. *GALGT2*
Flanigan KM, Vetter TA, Simmons TR et al,
Mol Ther Methods Clin Dev . 2022 Sep 2;27:47-60

Actualité AIM
https://www.institut-myologie.org/2022/12/15/dmd-premiers-resultats-dun-essai-galgt2-de-phase-i-ii/

DMD : premiers résultats d'un essai GALGT2 de phase I/II

Dans un article paru en décembre 2022, une équipe américaine a publié les premiers résultats d'un essai clinique de phase I/II dont l'objectif a été d'évaluer la tolérance et l'efficacité de l'AAVrh74-MCK-GALGT2, un produit de thérapie génique injecté par voie intravasculaire dans chaque cuisse, chez deux garçons atteints de dystrophie musculaire de Duchenne (DMD), âgés de sept et neuf ans.

- Le plus jeune participant âgé de 7 ans a reçu une dose plus forte de traitement.
- Le traitement a bien été toléré et aucun effet indésirable n'a été rapporté.

- Une biopsie musculaire réalisée trois ou quatre mois après le traitement, a montré une expression augmentée du gène *GALGT2* par rapport au niveau de référence pré-traitement.
- Le plus jeune participant qui a reçu la plus forte dose a montré une amélioration de son score NSAA (de 20 à 30 points) et une augmentation de la distance parcourue au test de 6MWT (de 405 à 478m) avec une stabilisation du relevé chronométré du sol.
- A l'inverse, chez le garçon ayant reçu une faible dose du traitement, la fonction motrice s'est dégradée tout au long de l'essai jusqu'à la perte de la marche avant 24 mois post-traitement.

Bien que le faible nombre de participant ne permette pas de tirer des conclusions sur l'efficacité thérapeutique du traitement, les résultats positifs sur l'évolution de la maladie du jeune participant, plus favorables que l'histoire naturelle de la maladie à cet âge, suggèrent de mener les prochains essais sur des personnes plus jeunes et avec de plus fortes doses.

Voir aussi « Myopathie de Duchenne : de nouveaux résultats d'un essai de thérapie génique GALGT2 »

Source

A first-in-human phase I/IIa gene transfer clinical trial for Duchenne muscular dystrophy using rAAVrh74.MCK. *GALGT2*
Flanigan KM, Vetter TA, Simmons TR et al,
Mol Ther Methods Clin Dev . 2022 Sep 2;27:47-60