Dystrophies musculaires des ceintures

Actualité AFM
LGMD R3 liée à SGCA : le nintedanib préserve les muscles de la souris | AFM Téléthon (afm-telethon.fr)

LGMD R3 liée à *SGCA* : le nintedanib préserve les muscles de la souris

Une étude espagnole montre les effets positifs du nintedanib, médicament déjà indiqué dans le traitement de la fibrose pulmonaire idiopathique, sur la structure et l'inflammation du muscle chez la souris modèle de myopathie des ceintures liée à* SGCA *(LGMD R3).

La réutilisation ou le « repositionnement » dans une maladie d'un médicament déjà autorisé pour une autre pathologie est une stratégie régulièrement employée pour accélérer le développement de traitements. Le nintedanib est une petite molécule employée pour le traitement de la fibrose pulmonaire idiopathique.
Une équipe de chercheurs a voulu déterminer les effets de cette molécule dans la myopathie des ceintures liée à *SGCA* (LGMD R3) ou α-sarcoglycanopathie. Ils ont administré pendant 10 semaines, 50 mg/kg de nintedanib par voie orale deux fois par jour à 14 souris modèles de la maladie, et ont comparé leur évolution avec celle de 14 souris malades non traitées et de six autres non malades.

Des souris plus fortes et plus endurantes

Le traitement au nintedanib est bien toléré par les souris. Leurs performances physiques sont meilleures que celles des souris non traitées après seulement six semaines, elles courent plus loin et ont plus de force dans les pattes avant. Ces différences sont maintenues jusqu'à la fin du traitement.
Cependant, les 10 semaines de traitement n'ont pas d'effet sur le cœur, lequel fonctionne moins bien chez les souris malades, traitées ou non, que chez les non malades.

Des muscles moins fibrosés

Dans les sarcoglycanopathies, les fibres musculaires se dégradent et du tissu fibreux et graisseux remplace peu à peu le muscle.
Dans les muscles des pattes arrière (quadriceps et gastrocnémien) et avant (triceps) des souris traitées, la fibrose est significativement plus faible comparée aux souris non traitées, et les gènes qui sont impliqués dans ce processus sont moins actifs.
Avec traitement, les muscles sont globalement plus épargnés par la maladie.

Une inflammation chronique réduite

Dans l'ensemble des muscles des souris traitées, en particulier ceux des pattes avant, les macrophages, cellules qui participent à l'inflammation chronique, sont moins nombreux. Les cytokines, molécules impliquées dans l'inflammation et la fibrose, sont réduites pour plus de 80% des molécules analysées.

Ces résultats suggèrent l'utilité potentielle du nintedanib dans la thérapie des dystrophies musculaires. L'addition d'un médicament anti-fibrotique, maintenant la structure du muscle chez les malades, dans les possibilités thérapeutiques est d'autant plus importante que le remplacement et la perte des fibres musculaires diminuent l'efficacité des thérapies géniques.

Source
Nintedanib Reduces Muscle Fibrosis and Improves Muscle Function of the Alpha-Sarcoglycan-Deficient Mice.
Alonso-Pérez, J., Carrasco-Rozas, A., Borrell-Pages, M., et al.
Biomedicines. 2022 10(10): 2629.

Actualité AIM
https://www.institut-myologie.org/2023/01/03/le-nintedanib-preserve-les-muscles-de-souris-modele-de-myopathie-des-ceintures-liee-a-sgca-lgmd-r3/

Le nintedanib préserve les muscles de souris modèle de myopathie des ceintures liée à *SGCA* (LGMD R3)

• Une étude espagnole a testé les effets du nintedanib, médicament approuvé pour la fibrose pulmonaire idiopathique, sur l'état des muscles de souris modèle de myopathie des ceintures liée à *SGCA* (LGMD R3).
• Durant 10 semaines, les chercheurs ont donné 50 mg/kg de nintedanib par voie orale deux fois par jour à 14 souris malades, et ont comparé leur évolution avec celle de 14 souris malades non traitées et de six autres non malades.
• L'étude montre que le traitement est bien toléré.
• En fin de traitement, la comparaison des souris traitées avec les non traitées montre que :

- elles courent 2,6 fois plus loin et ont une force de préhension des pattes avant 20% supérieure ;
- leurs quadriceps, gastrocnémien et triceps présentent une fibrose significativement plus faible : la quantité de collagène dans ces muscles est réduite et l'expression des gènes impliqués dans le processus fibrotique est diminuée ;
- la surface touchée par le phénotype dystrophique est plus réduite, les fibres sont plus homogènes et plus petites, et le processus de régénération pathologique est diminué ;
- l'infiltration macrophagique est réduite dans l'ensemble des muscles, et plus particulièrement dans les triceps. L'expression de plus de 80% des cytokines analysées est diminuée.

• Ces résultats suggèrent l'utilité potentielle du nintedanib dans la thérapie des dystrophies musculaires, seul ou en combinaison avec de la thérapie génique.

Source

Nintedanib Reduces Muscle Fibrosis and Improves Muscle Function of the Alpha-Sarcoglycan-Deficient Mice.
Alonso-Pérez, J., Carrasco-Rozas, A., Borrell-Pages, M., et al.
Biomedicines. 2022 10(10): 2629.