L'Equipe *Maladies neuromusculaires et thérapie génique* du Dr Ana Buj Bello, chercheuse Inserm à Généthon et des équipes américaines, notamment de l'Université de Washington, ont franchi une nouvelle étape dans le traitement de la myopathie myotubulaire par thérapie génique. Les chercheurs ont démontré l'efficacité de l'administration du vecteur par voie intraveineuse et identifié la dose permettant de rétablir la force musculaire à long terme chez l'animal de grande taille. Ces travaux qui font la couverture de *Molecular Therapy* du 5 avril ont été réalisés grâce au soutien du Téléthon et du Myotubular Trust.

La myopathie myotubulaire est une maladie génétique liée à l'X qui touche 1 garçon nouveau-né sur 50 000. Elle est due à des mutations du gène MTM1 codant la myotubularine, une protéine impliquée dans le fonctionnement des cellules musculaires. Dans sa forme la plus grave, elle entraîne une hypotonie et faiblesse musculaire généralisée et la mort de l'enfant dans les premières années de vie. Il n'existe aujourd'hui aucun traitement efficace pour cette maladie rare très sévère.

Dans cette étude, l'équipe française de Généthon, le laboratoire de l'AFM-Téléthon, a développé et produit un vecteur viral adéno-associé (AAV) capable de véhiculer le gène MTM1 dans les muscles. Le produit de thérapie génique a été administré par une simple injection intraveineuse – et non plus par perfusion locorégionale comme dans les travaux précédents (*Science Translational Medecine – janvier 2014*) à des chiens naturellement atteints de la maladie âgés de 10 semaines et montrant déjà des symptômes. Après 9 mois d'observation, les chercheurs ont constaté la restauration de la force dans l'ensemble des muscles des chiens, les rendant semblables à des chiens en bonne santé.

« *Ces travaux nous ont permis de montrer l'efficacité de l'administration du vecteur par une*

simple injection intraveineuse, une technique transposable chez les patients, et d'identifier une dose pouvant corriger l'ensemble des muscles du corps. Une avancée significative pour la mise en place de l'essai chez les enfants » souligne le Dr Ana Buj Bello, directrice de recherche Inserm et responsable de l'équipe *Maladies neuromusculaires et thérapie génique* de Généthon.

Fort de ces résultats, des études précliniques toxicologiques réglementaires sont en cours dans la perspective d'un essai clinique de phase I/II chez les enfants atteints de cette myopathie.

Myopathie myotubulaire : La recherche de la souris à l'Homme