

L'administration systémique d'ARN interférant par AAV6 (virus, ndlt) inverse l'évolution de la maladie chez une souris modèle FSH (souris FRG1, ndlt)

Sergia Bortolanza¹, Alessandro Nonis², Francesca Sanvito³, Simona Maciotta⁴, Giovanni Sita⁵, Jessica Wei⁶, Yvan Torrente⁴, Clelia Di Serio², Joel R Chamberlain⁶ and Davide Gabellini¹

1Dulbecco Telethon Institute and Division of Regenerative Medicine, San Raffaele Scientific Institute, Milano, Italy; 2Università Vita-Salute San Raffaele,

Milano, Italy; 3Pathology Facility, San Raffaele Scientific Institute, Milano, Italy; 4Department of Neurological Sciences, University of Milan, I.R.C.C.S.

Foundation Ca' Granda, Ospedale Maggiore Policlinico, Milano, Italy; 5Division of Immunology, San Raffaele Scientific Institute, Milano, Italy;

6Division of Medical Genetics, Department of Medicine, University of Washington, Seattle, Washington, USA

Molecular Therapy – 9/8/2011

Texte original en anglais :

<http://www.nature.com/mt/journal/vaop/ncurrent/full/mt2011153a.html>

Traduction : Sylvie Genet

Abstract : Le traitement des maladies neuromusculaires autosomiques dominantes reste une tâche difficile car il faut éliminer la protéine produite par gène responsable dans tout le corps. Nous montrons ici qu'il est possible d'inverser la maladie chez une souris modèle de la FSH. La myopathie FSH est une forme commune de dystrophie musculaire associée à une cascade complexe d'événements épigénétique suite à une réduction du nombre de répétitions de D4Z4 sur le chromosome 4q35. Plusieurs gènes de 4q35 ont été examinés pour leur rôle dans la maladie, dont FRG1. La surexpression de FRG1 cause des symptômes analogues à ceux de la FSH chez les souris transgéniques et la souris FRG1 est actuellement le seul modèle animal pour la FSH. Nous montrons ici que l'administration systémique d'interféran ARN chez la souris FRG1, après la déclaration de la maladie, conduit, en fonction de la dose, à un silençage de FRG1 sans signe de toxicité. Les caractéristiques tissulaires, dont les fibres à noyau central, la réduction de la taille des fibres, les fibroses, l'accumulation d'adipocytes et l'inflammation ont été significativement améliorées. Le silençage de l'ARN messenger de FRG1 induit une amélioration spectaculaire de la fonction musculaire. En modifiant la « cassette » (?) de l'ARN interférant, notre méthode peut viser n'importe quel autre gène offrant une option valable pour un traitement à long terme des maladies musculaires à transmission dominante.

Extraits :

Pour une délivrance efficace de RNAi vers une cible difficile comme les muscles squelettiques, une stratégie prometteuse consiste à utiliser des virus modifiés pour exprimer des morceaux d'ARN courts (shRNA short hairpin RNA)

Cette étude a été financée, entre autres, par l'AFM.