

Communiqué de presse  
Evry, le 20 décembre 2019

## **Des chercheurs à Généthon franchissent une nouvelle étape dans la mise au point d'une thérapie génique pour la calpaïnopathie, une maladie rare des muscles**

**La calpaïne 3 est une protéine essentielle aux muscles squelettiques. En « coupant » d'autres protéines, elle leur permet de s'adapter à l'effort. Depuis plusieurs années, les chercheurs travaillent à la conception d'une thérapie génique pour traiter la calpaïnopathie, une myopathie des ceintures liée à l'absence de calpaïne 3. A Généthon, une équipe de chercheurs Inserm a identifié un mécanisme expliquant comment l'activité de la calpaïne 3 est régulée de manière différente dans le cœur et dans les muscles squelettiques. Cette découverte, annoncée dans [Science Translational Medicine](#), participe à la conception de produits de thérapie génique permettant d'exprimer la calpaïne 3 uniquement dans les muscles squelettiques et éviter une éventuelle toxicité du traitement pour le cœur. Une découverte qui renforce la sécurité des médicaments de thérapie génique développés à Généthon, le laboratoire de l'AFM-Téléthon.**

La calpaïnopathie (LGMD2A) est l'une des myopathies des ceintures les plus fréquentes. Elle touche moins de 10 personnes sur 100 000 et se caractérise par une faiblesse musculaire progressive au niveau du bassin (ceinture pelvienne) et des épaules (ceinture scapulaire). Cette maladie rare des muscles est liée à des mutations dans le gène CAPN3 localisé sur le chromosome 15, codant la calpaïne 3, une enzyme spécifique du muscle squelettique qui joue un rôle clé dans son fonctionnement.

Lors de précédents travaux, **l'équipe d'Isabelle Richard** avait mis au point des vecteurs de thérapie génique efficaces pour restaurer l'expression de la calpaïne 3 dans les muscles. Cependant, ils avaient observé que lorsque cette protéine, normalement présente uniquement dans les muscles squelettiques, s'exprimait également dans le cœur, elle pouvait devenir toxique. Lever l'obstacle de cette cardiotoxicité était donc un enjeu majeur pour la poursuite des travaux. En parallèle du développement de nouveaux vecteurs, l'équipe s'est attachée à comprendre les mécanismes responsables de la toxicité. **Elle a identifié un mécanisme expliquant comment l'activité de la calpaïne 3 est régulée dans le muscle squelettique. Une région particulière de la titine, une protéine impliquée dans l'élasticité du muscle, sur laquelle s'accroche la calpaïne 3, joue un rôle inhibiteur de l'activité enzymatique.** Elle a également montré les différences de régulation dans le cœur chez l'homme et l'animal. Ces résultats participent au développement d'un traitement de thérapie génique pour la calpaïnopathie dépourvu d'effets secondaires cardiotoxiques.



« Depuis que j'ai découvert le gène responsable de la maladie en 1995, nous travaillons d'arrache-pied pour trouver une solution thérapeutique pour la calpainopathie. Avoir identifié le mécanisme qui régule l'activité de la calpaïne 3 laisse penser qu'il sera possible de traiter l'Homme sans risque ! » souligne Isabelle Richard, responsable de l'équipe à Généthon.

**Publication: Titin splicing regulates cardiotoxicity associated with calpain 3 gene therapy for limb-girdle muscular dystrophy 2A**

**Authors:** William Lostal<sup>1</sup>, Carinne Roudaut<sup>1</sup>, Marine Faivre<sup>1</sup>, Karine Charton<sup>1†</sup>, Laurence Suel<sup>1</sup>, Nathalie Bourg<sup>1</sup>, Heather Best<sup>1</sup>, John Edward Smith<sup>2</sup>, Jochen Gohlke<sup>2</sup>, Guillaume Corre<sup>1</sup>, Xidan Li<sup>3</sup>, Zaher Elbek<sup>3</sup>, Ralph Knöll<sup>3</sup>, Jack-Yves Deschamps<sup>4</sup>, Henk Granzier<sup>2</sup>, Isabelle Richard<sup>1</sup>

**Affiliations :** <sup>1</sup> Généthon INSERM, U951, INTEGRARE research unit, Evry, F-91002, France ; <sup>2</sup> University of Arizona, Tucson, AZ 85724-5217 Arizona, USA ; <sup>3</sup> Department of medicine, Karolinska Institute, Stockholm, SE 171 77 Sweden ; <sup>4</sup> Emergency and Critical Care Unit, ONIRIS, School of Veterinary Medicine, La Chantrerie, 44307 Nantes Cedex 03.

†Erytech, 69008 Lyon, France

**A propos de Généthon - [www.genethon.fr](http://www.genethon.fr)**

Créé et financé par l'AFM-Téléthon, Généthon a pour mission de mettre à la disposition des malades des traitements innovants de thérapie génique. Après avoir joué un rôle pionnier dans le décryptage du génome humain, Généthon est aujourd'hui, avec près de 180 chercheurs, médecins, ingénieurs, spécialistes des affaires réglementaires..., un des principaux centres internationaux de recherche et développement préclinique et clinique de traitements de thérapie génique pour les maladies rares. 7 produits de thérapie génique issus de ses travaux de recherche sont en 2019 à l'essai dans le monde pour des maladies neuromusculaires, des déficits immunitaires, des maladies du sang, de la vision et du foie.

Suivre l'Institut des Biothérapies sur Twitter : @BiotherapiesIns

**A propos de l'AFM-Téléthon - [www.afm-telethon.fr](http://www.afm-telethon.fr)**

L'AFM-Téléthon est une association de malades et de parents de malades engagés dans le combat contre la maladie. Grâce aux dons du Téléthon (85,8 millions d'euros en 2018), elle est devenue un acteur majeur de la recherche biomédicale pour les maladies rares en France et dans le monde. Elle soutient aujourd'hui des essais cliniques concernant des maladies génétiques de la vue, du sang, du cerveau, du système immunitaire, du muscle. À travers ses laboratoires, c'est également une association atypique en capacité de concevoir, produire et tester ses propres médicaments de thérapie innovante. **Numéro accueil familles 0800 35 36 37 (numéro vert)**  
Suivre l'AFM-Téléthon sur Twitter : @Téléthon\_France

**Contact presse :**

**Stéphanie Bardon – Marion Delbouis - [presse@afm-telethon.fr](mailto:presse@afm-telethon.fr) –  
01.69.47.29.01 / 06.45.15.95.87**