

Evry, le 21/07/2016

Correction à long terme de l'hyperbilirubinémie chez les modèles animaux de la maladie Crigler-Najjar par thérapie génique

Le Dr Federico MINGOZZI, responsable de l'équipe Immunologie et Thérapie Génique des Maladies du Foie à Généthon, (Inserm U951/UPMC), a démontré l'efficacité à long terme d'un vecteur AAV-UGT1A1 optimisé pour corriger la maladie de Crigler-Najjar (CN) dans deux modèles animaux. Ces travaux publiés le 20/07/2016 dans la revue *Molecular Therapy Methods and Clinical Development* ont été soutenus par l'AFM-Téléthon.

Le syndrome de Crigler-Najjar (CN) est une maladie héréditaire rare du foie, caractérisée par une carence en UDP glucuronosyltransferase 1A1 (UGT1A1), enzyme spécifique du métabolisme hépatique. Cette enzyme permet la conversion de la bilirubine, un pigment jaune, en bilirubine conjuguée. Après sa conjugaison, la bilirubine devient soluble dans l'eau et peut alors être excrétée dans la bile puis être éliminée de l'organisme. La carence en UGT1A1 entraîne donc une accumulation de la bilirubine dans tous les tissus de l'organisme, et en particulier dans le cerveau. Si elle n'est pas traitée rapidement, cette accumulation au niveau du cerveau peut conduire à d'importants dommages neurologiques et peut être mortelle.

À l'heure actuelle, le traitement de cette maladie est basé sur la capacité de la lumière bleue à dégrader la bilirubine. Les patients sont alors exposés durant 10 à 12 heures par jour sous des lampes de photothérapie. Ce traitement lourd, bien qu'efficace pour maintenir des taux de bilirubine inférieurs au seuil de toxicité, empêche les patients de mener une vie normale et comporte plusieurs inconvénients. La photothérapie ne dégrade que la bilirubine qui se trouve à la surface de la peau et ne peut empêcher les pics d'hyperbilirubinémie potentiellement mortels provoqués par d'éventuels traumatismes ou infections. La peau épaississant avec l'âge, les séances de photothérapie deviennent moins efficaces et doivent donc durer plus longtemps. Les appareils doivent évoluer avec la taille des patients car l'efficacité du traitement est proportionnelle à la surface de peau éclairée. La seule thérapie pour cette maladie reste la transplantation hépatique, qui présente des risques importants, notamment des risques opératoires liés à la greffe, et des complications à long-terme.

La thérapie génique représente donc une approche thérapeutique alternative qui permet de corriger le défaut génétique et de rétablir l'expression de l'enzyme permettant la conjugaison de la bilirubine. Les chercheurs de Généthon ont donc conçu un vecteur AAV optimisé exprimant le gène UGT1A1 et l'ont testé chez le rat Gunn et la souris déficiente en UGT1A1, deux modèles de la maladie de Crigler-Najjar. Après une seule injection du vecteur thérapeutique, les chercheurs ont observé une correction de la maladie, constatant la restauration de l'activité de UGT1A1 dans le foie et la

disparition de la bilirubine dans le sang. Les animaux ont été suivis pendant plus d'un an après l'injection, démontrant ainsi l'efficacité à long-terme de cette approche.

Ce travail est le fruit d'un effort collectif d'un réseau européen, composé du laboratoire du Dr Mingozi à Généthon, des laboratoires du Dr Bosma du Centre Médical Universitaire (AMC) aux Pays-Bas et du Dr Muro du Centre International de Génétique et de Biotechnologie (ICGEB) en Italie, des Associations des patients Crigler-Najjar de France, d'Italie et des Pays-Bas et de plusieurs centres cliniques en Europe.

Forts de ces résultats, les chercheurs de Généthon préparent aujourd'hui un essai clinique de phase I/II qui devrait démarrer dans un proche avenir.

Publication

« A translationally optimized AAV-UGT1A1 vector drives safe and long-lasting correction of Crigler-Najjar syndrome »

<http://www.nature.com/articles/mtm201649>

Giuseppe Ronzitti^{1,#}, Giulia Bortolussi^{2,#}, Remco van Dijk^{3,#}, Fanny Collaud^{1,#}, Severine Charles¹, Christian Leborgne¹, Patrice Vidal^{1,4}, Samia Martin¹, Bernard Gjata¹, Marcelo Simon Sola¹, Laetitia van Wittenberghe¹, Alban Vignaud¹, Philippe Veron¹, Piter J. Bosma^{3,*}, Andres F. Muro^{2,*}, Federico Mingozi^{1,4,5,*}

¹ Genethon, Evry, France

² International Centre for Genetic Engineering and Biotechnology, Trieste, Italy

³ Tytgat Institute for Liver and Intestinal Research, Academic Medical Center, Amsterdam, the Netherlands

⁴ Université Pierre et Marie Curie – Paris 6, Paris, France

⁵ INSERM U951, Evry, France

#These authors contributed equally

*Shared senior authorship

Contact presse

AFM-Téléthon/Généthon : Karima Jaoudi 01.69.47.11.71 kjaoudi@afm-telethon.fr

Inserm : Séverine Ciancia 01.44.23.60.86 severine.ciancia@inserm.fr

Contact chercheur

Federico Mingozi / fmingozzi@genethon.fr