

RARE DISEASE NEWS

Actualités dans les maladies rares

UNE ETUDE PRE-CLINIQUE OUVRE LA VOIE VERS UN POSSIBLE TRAITEMENT PAR THERAPIE ENZYMATIQUE SUBSTITUTIVE DE LA GANGLIOSIDOSE A GM1

JA Weesner et coll.

La gangliosidose à GM1 est une maladie neurodégénérative grave de surcharge lysosomale provoquée par une carence en β -galactosidase (β -Gal) lysosomale qui conduit à une accumulation progressive et massive de GM1-ganglioside (GM1) dans le système nerveux central. L'accumulation centrale de GM1 s'accompagne d'un processus neuro-dégénératif à l'origine d'une déficience mentale et d'un déficit moteur sévère. Aucun traitement curatif n'est disponible à ce jour, et l'espérance de vie dépasse rarement les 2 ans dans la forme la plus grave de la maladie.

Le développement d'une thérapie enzymatique substitutive (*Enzyme Replacement Therapy*, ERT) dans la gangliosidose à GM1 se heurte à l'incapacité pour ces enzymes recombinantes à franchir efficacement la barrière hémato-encéphalique et atteindre leur cible cérébrale. Des chercheurs du *St. Jude Children's Research Hospital* à Memphis, Tennessee ont récemment publié des résultats prometteurs chez la souris, ouvrant la voie vers le développement d'un traitement par ERT chez les patients atteints de GM1-gangliosidose. L'étude a évalué l'efficacité thérapeutique d'une β -Gal murine recombinante fusionnée à la lectine de ricine (m β -Gal:RTB) ; ici, la lectine de ricine (*Ricin toxin binding subunit B*, RTB) est utilisée en tant que système d'adressage pour faciliter la délivrance de la β -Gal dans le tissu cérébral.

Pour vérifier leur hypothèse, les chercheurs ont utilisé un modèle de souris déficientes en β -Gal (β -Gal^{-/-}) qui mime la phase précoce de la maladie, et leur ont injecté m β -Gal:RTB par voie IV deux fois par semaine. Après 6 semaines, ils ont noté que l'enzyme était bien internalisée dans les cellules de nombreux tissus viscéraux, et que cette internalisation était accompagnée par une restauration de l'activité enzymatique β -Gal. Point crucial, l'augmentation de l'activité enzymatique était également retrouvée dans plusieurs tissus cérébraux. De plus, les injections de m β -Gal:RTB se sont accompagnées d'une réversion des marqueurs phénotypiques de la maladie chez la souris : réduction de l'accumulation de GM1, diminution de la neuro-inflammation et baisse de l'apoptose cellulaire.

Ces résultats indiquent que l'utilisation de la lectine de ricine comme protéine de fusion pourrait améliorer la biodistribution cérébrale et l'efficacité thérapeutique de la β -Gal recombinante, offrant ainsi une nouvelle piste clinique pour le traitement de la GM1-gangliosidose par ERT. Ces données expérimentales représentent une avancée significative dans la compréhension de la GM1-gangliosidose et ouvrent de nouvelles perspectives de traitement pour cette maladie rare dont le pronostic reste dramatique à ce jour.

Référence

Weesner JA, Annunziata I, Yang T, et al. Preclinical Enzyme Replacement Therapy with a Recombinant β -Galactosidase-Lectin Fusion for CNS Delivery and Treatment of GM1-Gangliosidosis. *Cells*. 2022;11(16):1-20. <https://doi.org/10.3390/cells11162579>