

DiTcap : L'association s'engage à soutenir le premier consortium d'équipes de recherche

Le dispositif DiTcap, lancé en juillet 2022, poursuit son déploiement avec la mise en place du premier consortium d'équipes de recherche.

Le projet piloté par Fabrice Lejeune et portant sur les « Nouvelles pistes de recherche pour corriger les altérations moléculaires de patients présentant un profil génétique rare (incluant des mutations stop et/ou d'épissage), non éligibles aux modulateurs de CFTR » a été présenté devant le Conseil d'administration le 4 février dernier. Le consortium réunit cinq équipes déjà fortement impliquées dans la recherche en mucoviscidose

Mutations stop et mutations d'épissage dans la cible du consortium

Le projet vise à évaluer différentes approches thérapeutiques adaptées aux profils génétiques ne pouvant bénéficier des traitements actuels. Parmi les mutations qui ne sont pas sensibles aux modulateurs de CFTR, on retrouve les mutations stop ou non-sens et les mutations d'épissage. Les mutations non-sens conduisent à l'apparition d'un message d'arrêt prématuré (codon stop) de la synthèse de la protéine, empêchant ainsi la fabrication de la protéine. L'épissage est quant à lui un mécanisme de maturation de l'ARN¹. Les mutations d'épissage perturbent ce processus et conduisent à une modification du message indispensable à la production de la protéine CFTR.

1 La première stratégie

que le consortium se propose d'explorer, spécifique aux mutations stop (ou non-sens), consiste à identifier et tester des molécules, dites inductrices de translecture, qui permettent de forcer le passage du codon stop prématuré et ainsi la synthèse d'une protéine complète.

La deuxième approche

consiste à utiliser des courtes séquences d'ADN, appelés oligonucléotides anti-sens, se liant de façon spécifique à l'ARN codant CFTR, afin d'en modifier sa lecture et ainsi corriger l'anomalie. Cette stratégie est adaptée aux mutations d'épissage, mais peut aussi être appliquée à certaines mutations non-sens.

3 La dernière approche, adaptée à toutes les mutations, est l'édition du génome. Elle consiste à utiliser des outils ayant une action très précise et fine pour corriger les anomalies génétiques au niveau du gène CFTR.

1. Copie de l'information génétique utilisée pour la fabrication de la protéine

Les points forts du projet

synergie...

Le Comité de suivi a accompagné le consortium dans les différentes étapes de l'élaboration de son projet. Le projet a été aussi évalué par des experts externes internationaux qui ont relevé sa qualité scientifique et salué son ambition et la pertinence des approches proposées. Les compétences pointues et complémentaires de chaque équipe, ainsi que la synergie entre elles permettent de mener à bien le projet.

... et innovation

La nouveauté du dispositif DiTcap réside dans le fait que les chercheurs ne proposent pas leur projet dans le cadre d'un appel à projets, mais répondent à une commande spécifique de l'association qui s'engage à l'accompagner tout au long de son déroulement. Le projet proposé par le consortium piloté par Fabrice Lejeune a parfaitement répondu à la demande de l'association.

Au regard de son intérêt majeur, le Conseil d'administration s'est engagé à soutenir ce projet pour un montant de 476 000 euros afin de financer les travaux prévus par les cinq équipes pour les douze premiers mois, et à un financement d'une durée totale de trois ans.

Ce projet va pouvoir démarrer et le processus d'accompagnement du consortium par le Comité de suivi va se poursuivre.

Les équipes de recherche du consortium

Fabrice Lejeune

Institut ONCOLille, laboratoire CANTHER « Hétérogénéité, Plasticité et Résistance aux Thérapies des Cancers », équipe « Approches thérapeutiques moléculaires des maladies génétiques et du cancer », INSERM U1277 / CNRS UMR9020 (Lille)

Magali Cadars

Laboratoire PhyMedExp « Physiologie et Médecine Expérimentale », équipe « Hétérogénéité de la susceptibilité environnementale respiratoire », université de Montpellier / INSERM U1046 / CNRS UMR9214 (Montpellier)

Alexandre Hinzpeter & Isabelle Sermet-Gaudelus

Institut Necker Enfants Malades (INEM), équipe « Mucoviscidose et autres maladies épithéliales respiratoires par défaut de repliement protéique », INSERM U1151 (Paris)

Frédéric Becq

Laboratoire PRÉTI « Physiopathologie et Régulation des Transports Ioniques », université de Poitiers UR 24184 (Poitiers)

Pascale Fanen

Institut Mondor de Recherche Biomédicale (IMRB), équipe GEIC20 « Interactions génétique-environnement dans la BPCO, la mucoviscidose et autres (rares) pathologies respiratoires », axe « Bases génétiques et cellulaires de la mucoviscidose et des pathologies du surfactant », INSERM U955 / Faculté de Santé (Créteil).

