

Note d'information concernant la création de la *start-up* GeneTx pour le développement de GTX-101, un agent thérapeutique dédié au traitement du syndrome d'Angelman

Note rédigée pour l'AFSA par Stéphanie Bury-Moné
Professeur des Universités, Université Paris-Sud
Microbiologiste, agrégée de Biochimie – Génie biologique

Quelques sources d'information :

<https://angelmansyndromenews.com/2018/02/23/angelman-group-starts-genetx-speed-development-antisense-therapy/>

<https://cureangelman.org/about-genetx>

<https://globenewswire.com/news-release/2018/02/22/1380003/0/en/New-biotech-launched-for-antisense-program-targeting-Angelman-syndrome.html>

Annnonce de la création de la *start-up* Genetx

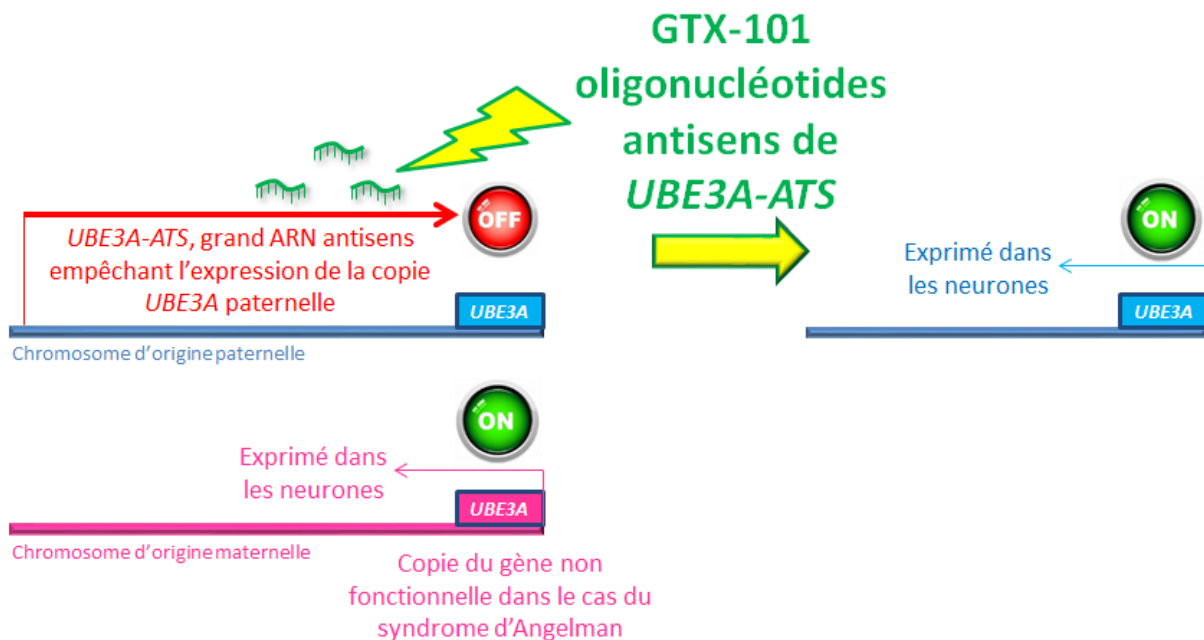
La fondation FAST (*Foundation for Angelman Syndrome Therapeutics*) vient d'annoncer la création d'une *start-up* appelée *GeneTx Biotherapeutics LLC (GeneTx)* dédiée à l'élaboration d'un traitement dans le cadre du syndrome d'Angelman. La fondation FAST possède 90 % de cette nouvelle entreprise, *Texas A&M University* en possédant 10 %. Paula Evans est la présidente de FAST et PDF de cette nouvelle entreprise. Allyson Berent, directrice scientifique de FAST, est chef d'exploitation de *GeneTx Biotherapeutics*. Le Dr Scott Dindot, en attente de l'approbation de *Texas A & M University*, agira à titre de directeur scientifique en chef de *GeneTx Biotherapeutics*. Le Dr James Wilson de l'Université de Pennsylvanie et le Dr Arthur Beaudet du *Baylor College of Medicine* sont tous deux des conseillers scientifiques bénévoles de *GeneTx Biotherapeutics*.

Selon Genetx, FAST a créé cette entreprise à but lucratif pour s'assurer que le développement d'un traitement du syndrome d'Angelman avance de la manière la plus rapide et la plus détaillée possible, avec pour objectif principal de faire passer ce traitement dans un programme clinique de phase 1 si les études précliniques donnent des résultats prometteurs. Les fondateurs espèrent avoir l'autorisation de lancer un essai clinique de phase I fin 2019.

L'agent thérapeutique GTX-101

Genetx souhaite développer et commercialiser un médicament antisens appelé GTX-101 dédié au traitement du syndrome d'Angelman. Pour rappel, au sein des neurones, seulement une des deux copies du gène *UBE3A* est exprimée : seule la copie maternelle est activée, la copie paternelle étant éteinte du fait de la présence d'un ARN antisens appelé *UBE3A-ATS*. Dans le cadre du syndrome d'Angelman, la copie maternelle est mutée ou absente. GTX-101 s'inscrit dans une stratégie visant à réactiver l'expression de l'allèle *UBE3A* paternel au sein

des neurones, en réprimant l'action d'*UBE3A-ATS*. Il s'agit d'oligonucléotides antisens (ASO) dirigés contre *UBE3A-ATS*. Une vision simplifiée du mode d'action de GTX-101 est présentée dans la figure ci-dessous. On pourrait la résumer ainsi : « l'ennemi de mon ennemi est mon ami ».



Représentation simplifiée du mode d'action de GTX-101

Cette stratégie s'appuie sur des travaux antérieurs notamment de Frank Rigo et Arthur Beaudet orientée autour du développement d'ASO dirigés contre *UBE3A-ATS* (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25470045>). En se complexant à l'ARN *UBE3A-ATS*, ces ASO entraînent sa dégradation par des enzymes appelées « ribonucléases ». Dans cet article, Frank Rigo et ses collègues rapportent le développement de la première thérapie spécifique du gène pour le syndrome d'Angelman dans un modèle murin. Les auteurs montrent qu'en réduisant *UBE3A-ATS* avec des ASO, le silence de l'*UBE3A* paternel peut être inversé dans des neurones de souris *in vitro* (i.e. sur des cellules en culture) et *in vivo* (i.e. au sein des souris elles-mêmes). Certains phénotypes du modèle de souris du SA (obésité, altération de la mémoire) sont améliorés. Ces résultats sont encourageants mais doivent être pondérés par le fait qu'il s'agit là d'expériences menées chez la souris (et qu'il peut exister des différences de réponse à un traitement avec l'être humain). Par ailleurs, certaines études montrent qu'il existe probablement une fenêtre thérapeutique (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4463212/>), c'est-à-dire que ce type d'approche aurait d'autant plus d'effet que le traitement est administré tôt.

Des ASO peuvent être désignés pour cibler spécifiquement des ARN d'intérêt. Cela est envisagé dans le cadre de plusieurs pathologies, chacune mettant en œuvre des ASO différents (spécifiques du gène cible de chaque pathologie).

En septembre 2016, la FDA a approuvé l'utilisation en intraveineuse d'un ASO appelé « eteplirsén » (EXONDYS 51) pour le traitement de la dystrophie musculaire de Duchenne. Un autre ASO appelé « nusinersén » est aussi testé chez l'Homme dans le cadre de l'atrophie spinale musculaire (SMA). Un autre ASO est testé dans le cadre de la maladie de Huntington.

L'annonce de la création d'une *start-up* dédiée au développement d'ASO pour le traitement du syndrome d'Angelman est donc véritablement porteuse d'espoir. Les questions d'efficacité et de sûreté du traitement vont maintenant faire l'objet d'études poussées.