

“CURE MDS” DEMANDE À LA COMMUNAUTÉ D'AGIR AFIN DE SOUTENIR LES EFFORTS ESSENTIELS À L'AVANCEMENT DES ESSAIS CLINIQUES

La collaboration entre le Rett Syndrome Research Trust (RSRT) et Cure MDS (anciennement le Projet 401) a permis de financer sept projets de recherche, de nombreuses découvertes scientifiques, des études précliniques et, surtout, trois approches thérapeutiques potentiellement curatives. Ces approches comprennent les travaux du laboratoire de Huda Zoghbi au Baylor College of Medicine (Houston, États-Unis) sur la thérapie médicamenteuse à base des oligonucléotides antisens (ASO), le projet d'Anastasia Khvorova à la faculté de médecine de l'université du Massachusetts, qui met au point un système permettant de réduire les niveaux de protéine MeCP2 par le biais de petits ARN interférents, et les recherches de Ronald Cohn à l'Hospital for Sick Children de Toronto, qui se concentrent sur une approche d'édition du génome qui supprime le gène dupliqué.

Avant de pouvoir procéder à des essais cliniques pour chacune de ces approches, cinq étapes très importantes doivent être franchies :

1. Développer une échelle de gravité clinique (CSS – Clinical Severity Scale) qui sera utilisée comme outil de mesure pour évaluer objectivement la réponse au traitement (la source de financement a été identifiée).
2. Phénotypage profond des personnes atteintes du syndrome de duplication MECP2 (SDM) afin de mieux caractériser la maladie et d'explorer les différences entre le SDM et le syndrome de Rett, ce qui pourrait permettre d'éviter un traitement excessif ou insuffisant du SDM.
3. Des études génétiques pour guider le dosage des médicaments au niveau individuel (médecine personnalisée, c'est-à-dire que chaque individu a besoin d'un dosage/redosage différent).
4. Développer des biomarqueurs pour aider à indiquer le niveau de MECP2 chez les patients (la source de financement a été identifiée).
5. Élargir le registre des patients et le groupe des personnes intéressées grâce à un portail en ligne (la source de financement a été identifiée).

Une équipe de chercheurs et d'experts du centre Rett de l'hôpital pour enfants du Texas (TCH – Texas Children's Hospital) progressent de manière significative sur ces cinq prochaines étapes. L'objectif est de permettre la mise en œuvre d'essais cliniques sur l'homme avec la plus grande efficacité et sécurité possible. Il y a un besoin de soutenir deux projets au Centre Rett :

1. Phénotypage profond des personnes atteintes de SDM afin d'élucider l'évolution naturelle et les caractéristiques de SDM et de comprendre les différences subtiles avec le syndrome de Rett.
2. Accélérer les études génétiques pour comprendre la structure génétique de chaque individu et le rôle de ces structures dans le dosage des médicaments. Le Dr Davut Pehlivan (généticien et neurologue) dirige ces efforts au centre Rett du TCH. Les

personnes atteintes de SDM peuvent participer à des études génétiques à distance depuis leur ville.

Ces travaux essentiels commenceront en juillet et coûteront 125 000 dollars la première année. L'action et le soutien de la communauté SDM sont nécessaires de toute urgence pour avancer dans cette voie. Les familles peuvent agir de plusieurs manières :

- Lancez votre propre campagne de collecte de fonds sur Facebook <https://www.facebook.com/fund/401project/>.
- Faites un don directement ici : <https://reverserett.org/donate/> Cochez la case indiquant "This is for the Duplication Syndrome Fund / Ceci est pour le Fond pour le syndrome de duplication".
- Lancez une campagne de crowdfunding sur la plateforme de la RSRT www.RettGive.org.
- Faites appel à vos réseaux par d'autres moyens, comme un courriel ou une lettre.

Pour commencer à utiliser une méthode de collecte de fonds, vous pouvez contacter Tim Freeman, responsable du développement de la RSRT, à l'adresse tim@rsrt.org.

Vous pouvez en savoir plus sur le travail effectué au Texas Children's Hospital en regardant l'enregistrement du webinaire qui a eu lieu le 17 juin. Organisé par la RSRT et CURE MDS, le webinaire était animé par deux membres clés de l'équipe TCH, le Dr Davut Pehlivan et le Dr Bernhard Suter.

<https://youtu.be/qA45OdIB4AY>

Informations générales

Le syndrome de duplication *MECP2* (SDM) est causé par des duplications dans la région Xq28 du chromosome X affectant le gène *MECP2*. Il est cliniquement complexe et variable, mais les caractéristiques cliniques les plus courantes sont un faible tonus musculaire, un retard de développement sévère, l'épilepsie, des problèmes gastro-intestinaux et des infections fréquentes.

La mission de CURE MDS (www.curemds.org) est de rassembler les familles touchées dans le monde entier afin de collecter et de verser les fonds nécessaires pour soutenir les efforts d'une recherche curative stratégique pour le SDM.

En 2008, le Rett Syndrome Research Trust (RSRT) a été lancé dans le but de guérir le syndrome de Rett. Le syndrome de Rett et le SDM sont corrélés car les deux troubles sont liés à un gène appelé *MECP2*. Le syndrome de Rett résulte de mutations ou de délétions aléatoires dans ce gène, tandis que les symptômes du SDM apparaissent lorsque ce même gène est dupliqué de manière incorrecte. Les symptômes des deux perturbations ont en partie une superposition et le gène responsable, objectif sur lequel les chercheurs doivent se concentrer, est le même.

En 2010, le Rett Syndrome Research Trust a accepté la demande des parents d'enfants atteints de SDM de mener également des efforts de recherche pour trouver un remède à cette maladie, en s'appuyant sur l'infrastructure du RSRT, sa base de connaissances approfondie et ses réseaux scientifiques mondiaux. À l'issue de son rigoureux processus d'examen scientifique par les pairs, RSRT a accordé un financement à son premier projet axé sur le SDM, "Le Syndrome de Duplication MECP2 est-il réversible ?", confié au laboratoire du Dr Huda Zoghbi, Baylor College of Medicine, Houston, Texas (États-Unis).

De façon surprenante, le Dr Zoghbi a non seulement démontré que le SDM est réversible, mais elle a également proposé une stratégie pour y parvenir d'un point de vue clinique : la thérapie par les oligonucléotides antisens. Les résultats ont été publiés dans "Nature" en novembre 2015. D'autres projets financés par le RSRT à la faculté de médecine de l'université du Massachusetts et à l'Hôpital pour Enfants Malades de Toronto ont également conduit à des approches potentiellement curatives.