

# MUCOVISCIDOSE

## L'espoir dans un champignon

**Genvade Therapeutics, spin-off de l'Inserm, travaille à un traitement à destination de patients atteints d'une mucoviscidose due à la mutation « Stop ». Un traitement novateur qui puise ses racines dans un champignon courant dans nos forêts.**



⬆ Le clitocybe inversé (*Paralepista inversa*) pourrait corriger certaines mutations génétiques responsables de la mucoviscidose.

© Inserm/François Guénet

La mucoviscidose est une maladie génétique très fréquente qui touche 6 000 personnes en France, avec 200 naissances d'enfants

atteints chaque année. Elle peut être induite par différentes mutations du gène qui permet la fabrication de la protéine CFTR, avec pour conséquence de rendre le mucus visqueux et collant. Ce dernier retient alors les microbes dans les bronches, ce qui génère des infections et une inflammation persistante qui porte atteinte aux poumons. Les malades respirent de plus en plus mal jusqu'à en décéder. Depuis une dizaine d'années, des traitements améliorent l'état général de 90 % des malades atteints de certaines mutations génétiques. Malheureusement, ils s'avèrent inefficaces sur les mutations dont souffrent les 10 % restant. Parmi celles-ci, les mutations appelées « Stop » parce qu'elles bloquent prématurément la synthèse de la protéine CFTR. Une spin-off de l'Inserm, Genvade Therapeutics, travaille toutefois sur une molécule, fabriquée par un champignon commun de nos forêts, le clitocybe inversé, qui pourrait corriger ses effets. Cette découverte, on la doit à **Fabrice Lejeune**, cofondateur de Genvade Therapeutics, qui n'est pourtant pas mycologue. Biologiste, il a réalisé sa thèse sur la régulation de l'épissage alternatif à l'Institut de génétique et de biologie moléculaire et cellulaire à Illkirch. Son post-doctorat à

l'université de Rochester dans l'État de New York porte sur le mécanisme génétique dit *nonsense-mediated mRNA decay* (NMD). Un gène permet de produire une protéine qui a une fonction précise. Lorsqu'il subit une mutation « Stop », la production de la protéine s'interrompt prématurément. « *Le NMD est le mécanisme de surveillance qui empêche alors la production de la protéine tronquée. D'une façon générale, c'est un système qui protège les cellules des effets délétères d'une protéine incomplète.* » Si le gène à l'origine de la protéine CFTR est atteint d'une mutation « Stop », le NMD empêche la production de celle-ci. Le gène est ainsi réduit au silence.

### Des mutations sous haute surveillance

Fabrice Lejeune rejoint l'Inserm en 2005 et intègre un laboratoire CNRS de l'Institut de génétique moléculaire de Montpellier. « *À la recherche d'inhibiteurs de NMD, nous en avons identifié un, NMDI1, qui a donné lieu à publication et à brevet* », raconte le chercheur. En janvier 2008, il est lauréat d'un financement Avenir de l'Inserm. Il réunit une équipe à l'Institut Pasteur de Lille. Son objectif est de créer un système de criblage de molécules, où elles sont testées une par une, pour identifier de nouveaux inhibiteurs de NMD. « *Nous en avons passé en revue plusieurs milliers et nous avons trouvé l'amlexanox, un agent anti-allergique* », se souvient Fabrice Lejeune.

Un brevet est déposé avec l'Institut Pasteur, l'Université de Lille et l'Inserm et les résultats sont publiés en 2012. Non seulement, l'amlexanox inhibe le NMD mais il induit également une petite activité de translecture, un mécanisme qui permet à la production de la protéine d'arriver à son terme. Le biologiste poursuit : « *La translecture est très intéressante dans le cadre d'approches thérapeutiques des maladies génétiques liées à une mutation "Stop", c'est pourquoi nous avons recherché d'autres molécules qui permettent une translecture plus efficace malgré le NMD, présent dans les cellules des patients. Une particularité par rapport à d'autres équipes dans le monde qui ne prenaient pas en compte la présence de NMD. Leurs molécules se sont donc avérées peu efficaces, voire inefficaces, lorsqu'elles ont été testées sur des cellules humaines.* » En 2012, le programme Avenir arrive à son terme. Le chercheur intègre l'unité Mécanismes de la tumorigénèse et thérapies ciblées à Lille, où il poursuit ses recherches. « *Grâce à un financement de 12 000 euros de la Fondation maladies rares, j'ai testé 20 000 extraits de plantes,*

⚡ **Épissage alternatif.** Processus qui permet de produire plusieurs ARN messagers correspondant à des protéines distinctes à partir d'une séquence génomique unique

**Fabrice Lejeune :** unité 1277 Inserm/CNRS/Université de Lille/CHU de Lille, Hétérogénéité, plasticité et résistance des cancers aux thérapies, équipe Approches thérapeutiques moléculaires des maladies génétiques et du cancer

📄 S. Gonzalez-Hilarion et al. *Orphanet J Rare Dis.*, 31 août 2012 ; doi : 10.1186/1750-1172-7-58

de champignons et de micro-organismes marins de la chimiothèque nationale. Un seul extrait en provenance du Muséum national d'histoire naturelle avait une activité de correction de la mutation "Stop" extrêmement efficace. C'est l'extrait d'un champignon comestible appelé *Paralepista inversa*, ou *clitocybe inversé* », s'enthousiasme Fabrice Lejeune.

## Un champignon aux pouvoirs hallucinants

En 2013, il identifie les deux molécules de l'extrait responsables de l'activité de correction, dont la 2,6-diaminopurine (DAP), qui a une activité de translecture très efficace. L'idée de la création d'une entreprise pour développer un traitement germe. Le chercheur se rapproche de la SATT Lutech afin de bénéficier d'un programme de maturation. En 2016, il dépose un brevet sur le mode d'action de l'extrait de champignon et de la DAP sur des cellules de patients. Jusqu'en 2021, il teste la DAP sur des organoïdes de malades et sur des modèles de souris porteurs d'une mutation « Stop ». « Nos résultats affichaient des niveaux d'efficacité dans le cadre d'un traitement de la mucoviscidose largement au-dessus d'autres molécules qui étaient déjà en essai clinique. » En juillet 2021, il crée Genvade Therapeutics avec son épouse, biologiste expérimentée dans le développement de projets indus-

↓ Fabrice Lejeune crible 300 molécules du champignon à l'aide d'une pipette multicanaux.



© Inserm/François Guénet



↑ Fabrice Lejeune analyse l'expression de la protéine CFTR, défectueuse dans la mucoviscidose, sur des coupes de poumons et d'intestins de souris juvéniles.

© Inserm/François Guénet

triels, et une amie, spécialisée en gestion de licence, négociation et valorisation dans l'industrie pharmaceutique au Canada. Les résultats des effets de la DAP sont publiés dans la revue *Molecular Therapy* début 2023. Bpifrance leur accorde une bourse French Tech de 90 000 euros et l'association Vaincre la Mucoviscidose, un financement de 100 000 euros. « Il nous faut maintenant déterminer la forme pharmaceutique de la molécule pour les patients, indique Fabrice Lejeune. L'étape suivante sera de réaliser les tests de toxicité réglementaires. Cela nécessitera d'obtenir un financement, environ un million d'euros. » Si ces tests s'avèrent concluants, il faudra encore plusieurs millions d'euros pour produire la molécule aux normes réglementaires et lancer les essais cliniques. Le chercheur l'envisage à l'horizon de deux ans s'il obtient les financements.

### Pascal Nguyen

⚡ **SATT.** Les sociétés d'accélération du transfert de technologie ont pour objectifs la valorisation de la recherche académique et l'amélioration du processus de transfert de technologies vers les marchés socioéconomiques.

⚡ **Organoïde.** Structure cellulaire cultivée in vitro mimant les fonctions d'un organe

⚡ **Bpifrance.** Banque publique d'investissement pour la création et le développement des entreprises, notamment innovantes

📄 C. Leroy et al. *Mol Ther.*, 14 janvier 2023 ; doi : 10.1016/j.ymthe.2023.01.014

## RETOUR SUR...

# Hemerion lance son essai clinique

Lorsque nous avons rencontré **Maximilien Vermandel** et **Clément Dupont**, deux des cinq fondateurs de Hemerion Therapeutics, en février 2021, la *spin-off* était en recherche de financements pour débiter la phase industrielle et réglementaire de son traitement du glioblastome, tumeur cérébrale très agressive. Ce traitement intervient pendant la chirurgie, juste après l'ablation de la tumeur, pour éliminer les cellules cancéreuses résiduelles qui provoquent des récives. La solution thérapeutique combine un médicament photosensible et un procédé d'illumination qui permettent de détruire sélectivement ces cellules. Depuis notre visite, l'entreprise a réussi à lever des fonds. Suffisamment pour annoncer le lancement de son essai clinique aux États-Unis fin 2023, la FDA ayant donné son accord en juillet dernier.

\* voir S&S n° 49, *Entreprendre* « Des cellules tumorales détruites au laser », p. 40-41

**Maximilien Vermandel, Clément Dupont** : unité 1189 Inserm/Université de Lille/CHU de Lille, Thérapies assistées par lasers et immunothérapies pour l'oncologie (OncoThAI)