

ReCognitION: une étape sur un chemin alternatif vers une médecine personnalisée dans les dystrophies myotoniques (DM1).

Le projet de recherche ReCognitION, financé par l'Union Européenne, est arrivé à son terme. Ce document résume ses principales conclusions.

ReCognitION est un programme faisant suite à l'essai clinique OPTIMISTIC. OPTIMISTIC a démontré le bénéfice potentiel de la thérapie cognitive et comportementale (TCC), une intervention sur le mode de vie, sur l'activité et la participation sociale des patients atteints de DM1¹.

L'hypothèse centrale du programme est que les processus moléculaires associés à la réponse positive à la thérapie cognitive et comportementale (TCC) peuvent être consolidés ou renforcés par des thérapies médicamenteuses conventionnelles ciblant les mêmes processus.

ReCognitION est une étude préclinique, qui tire parti de toutes les informations et du matériel recueillis auprès d'OPTIMISTIC, sans investigations cliniques supplémentaires.

L'étude a été réalisée en trois étapes :

- Dépister dans le sang les molécules qui reflètent la gravité de la maladie et la réponse à la TCC,
- Identifier les médicaments qui ciblent les processus moléculaires affectés par la TCC, en donnant la priorité aux médicaments dont l'utilisation clinique est déjà approuvée (réaffectation de médicaments),
- Mesurer l'effet de ces médicaments sur des cellules de patients atteints de DM1 et sur des modèles de souris.

Profilage moléculaire, biomarqueurs et identification des chemins biologiques

Nous avons identifié un grand nombre de molécules présentes dans le sang qui reflétaient la gravité de la maladie.

Certaines des molécules biomarqueurs sont revenues à des niveaux plus normaux chez les patients qui ont le plus bénéficié de la TCC, distinguant ces gènes comme biomarqueurs candidats pour la réponse thérapeutique.

Ces résultats mettent en évidence la capacité de trouver des informations pertinentes pour la maladie dans le sang des patients atteints de DM1 et ouvrent la voie à des tests sanguins peu invasifs qui pourraient être utilisés pour surveiller l'efficacité de nouvelles interventions dans de futurs essais cliniques.

Certaines des molécules biomarqueurs montraient des cibles possibles pour les médicaments existants et ont ensuite été testées dans des cellules de patients DM1 et des modèles murins.



¹ Lancet Neurol. 2018 Aug;17(8):671-680.
[https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30203-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30203-5)

Evaluation de médicaments et de cibles médicamenteuses dans les modèles animaux

Le bexarotène s'est avéré être le composé le plus prometteur issu de la phase de balayage moléculaire. Le bexarotène, déjà approuvé pour une utilisation chez l'homme, a été testé sur des cellules de patients DM1 et des modèles murins DMSXL.

Malheureusement, les expériences n'ont pas démontré d'effet positif du bexarotène sur les mécanismes de la maladie ni sur la force musculaire et le comportement des souris.



Le consortium ReCognitION a également évalué deux candidats médicaments précédemment identifiés pour la DM1: la metformine² et le vorinostat³. Il a été testé dans ReCognitION si la combinaison de ces deux médicaments était plus efficace que l'un ou l'autre médicament seul.

Cela s'est avéré être le cas dans les neurones en culture de patients DM1, où le traitement combiné a permis de réduire la dose des médicaments individuels.

Dans les modèles murins DM1, le vorinostat a montré un effet positif, mais pas la metformine, ce qui rend impossible l'évaluation de la combinaison.

² La Metformine est un médicament antidiabétique.

³ Le Vorinostat est un médicament approuvé pour combattre certains cancers.

Conclusion

Le projet ReCognitION a considérablement amélioré les collaborations dans le domaine de la DM1 sur l'évaluation des biomarqueurs et des médicaments et a produit une mine de nouvelles données.

Il a été montré que la DM1 laisse une empreinte forte sur l'ARN et les protéines dans le sang.

Des biomarqueurs candidats pour évaluer la gravité de la maladie et la réponse aux traitements ont été identifiés. Ceux-ci pourraient servir de critères d'évaluation de substitution dans les futurs essais cliniques.

ReCognitION a cartographié les processus moléculaires associés à la réponse positive à la thérapie cognitivo-comportementale (TCC) chez les patients atteints de dystrophie myotonique et a révélé de nouvelles cibles médicamenteuses.

Les médicaments existants se lient à ces cibles peuvent améliorer les symptômes dont souffrent les patients atteints de DM1, mais un nouveau candidat médicament prometteur n'a pas encore été identifié.

Pour en savoir plus...

- Neault, N., Ravel-Chapuis, A., Baird, S. D., Lunde, J. A., Poirier, M., Staykov, E., ... & MacKenzie, A. E. (2023). Vorinostat Improves Myotonic Dystrophy Type 1 Splicing Abnormalities in DM1 Muscle Cell Lines and Skeletal Muscle from a DM1 Mouse Model. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(4): 3794. <https://doi.org/10.3390/ijms24043794>
- Van Cruchten RTP, van As D, Glennon JC, Van Engelen BGM, 't Hoen PAC, OPTIMISTIC consortium, ReCognitION consortium (2022) Clinical improvement of DM1 patients reflected by reversal of disease-induced gene expression in blood. *BMC Med.* 20:1–17. <https://doi.org/10.1186/s12916-022-02591-y>
- Berenger-Currias, N., C. Martinat, and S. Baghdoyan (2023) Pluripotent Stem Cells in Disease Modeling and Drug Discovery for Myotonic Dystrophy Type 1. *Cells* 12(4). <https://doi.org/10.3390/cells12040571>
- Website: www.optimistic-dm.eu/recognition