

## PROGELIFE

# Un espoir contre la progéria

**La spin-off marseillaise ProGeLife développe un nouveau traitement pour soigner les enfants atteints de progéria, une première ! Et d'autres pathologies liées à un vieillissement prématuré pourraient également bénéficier de cette avancée.**

**L**a progéria, ou syndrome de Hutchinson-Gilford, est une maladie génétique extrêmement rare qui touche une vingtaine d'enfants en Europe et quelques centaines à travers le monde. Elle se caractérise par un vieillissement prématuré et accéléré qui entraîne un décès précoce, en moyenne vers l'âge de 13 ans. Aujourd'hui, il n'existe aucun traitement. L'espoir est toutefois permis grâce aux travaux de ProGeLife. Cette spin-off de l'Inserm et de l'université d'Aix-Marseille a été créée en 2014 par deux spécialistes de



© Inserm/François Guénet

la maladie : **Nicolas Lévy**, responsable du Centre de génétique médicale de Marseille, en est le directeur médical, et **Pierre Cau**, membre de ce centre et ancien directeur du Laboratoire de biologie cellulaire du CHU de la Conception dans la même ville, en assure la direction scientifique. Cette aventure commune a toutefois commencé bien avant la création de ProGeLife.

### De vieux complices

Les deux hommes se connaissent depuis le début des années 1990. Pierre Cau est professeur de biologie cellulaire, et Nicolas Lévy, généticien. En 1999, le premier dirige le Laboratoire de biologie cellulaire à l'hôpital de la Conception. Au début des années 2000, à quelques pas de là, Nicolas Lévy prend la tête d'une équipe de recherche sur les neuropathies périphériques et les maladies musculaires, au sein de l'unité Inserm Génétique médicale et développement au CHU de la Timone (unité 491). « *En 2002, avec mon équipe, nous identifions le gène LMNA, impliqué dans les laminopathies [maladies génétiques engendrées par des mutations de ce gène, ndlr.] et plus précisément celui responsable de la maladie de Charcot-Marie-Tooth* », raconte le généticien. Quelques mois plus tard, il suspecte que ce gène pourrait aussi être impliqué

dans le vieillissement prématuré et accéléré caractéristique de la progéria. « *Lorsque Nicolas est entré dans mon bureau, je venais de donner un cours aux étudiants de médecine sur une autre maladie génétique qui touche une autre protéine nucléaire [présente dans le noyau des cellules, ndlr.], se souvient Pierre Cau. Nous avons alors réfléchi aux protocoles expérimentaux à mettre en œuvre pour vérifier son hypothèse* » ; ce sera chose faite quelques semaines plus tard. En 2003, Nicolas Lévy, Pierre Cau et leur équipe publient dans la revue *Science* leur découverte du gène *LMNA* et décrivent le mécanisme en cause dans la progéria. Une première aux retentissements mondiaux.

Mais Nicolas Lévy et ses collaborateurs ne s'arrêtent pas en si bon chemin et se lancent dans l'identification et l'étude des maladies avec un vieillissement prématuré et accéléré ou apparentées à la progéria. Les

❖ **Maladie de Charcot-Marie-Tooth.** Maladie neuromusculaire héréditaire qui se manifeste principalement par un manque de force musculaire, des troubles de la sensibilité des extrémités des membres et des troubles de l'équilibre

**Nicolas Lévy, Pierre Cau :** unité 1251 Inserm/Aix-Marseille Université

🔗 A. De Sandre-Giovannoli *et al.* *Science*, 27 juin 2003 ; doi : 10.1126/science.1084125



© Inserm/François Guénet

↑ Nicolas Lévy et Pierre Cau, les créateurs de ProGeLife

chercheurs marseillais, aux côtés d'autres équipes à travers le monde, parviennent au fil des ans à découvrir de nouveaux gènes et à décrypter les mécanismes en jeu. « La mutation du gène entraîne celle d'une protéine, la progérine par exemple, qui, au lieu d'être dégradée, s'accumule dans le noyau des cellules et s'ancre dans la membrane interne de l'enveloppe qui l'entoure, ce qui la rend toxique », détaille Nicolas Lévy. La compréhension de ce mécanisme met alors l'équipe sur des pistes thérapeutiques. La première idée qu'ils explorent est d'inhiber l'ancrage de la progérine. Or, la pharmacopée comporte des molécules candidates qui avaient été développées pour traiter certains cancers. En 2005, l'équipe demande aux trois ou quatre laboratoires américains qui les produisent de les leur fournir pour des tests in vitro. Étrangement, tous refusent alors même qu'ils les mettent à disposition d'autres équipes américaines.

## S'unir pour réussir

Les chercheurs marseillais se tournent alors vers des molécules qui agissent plus en amont dans la cascade de réactions enzymatiques qui mène à l'ancrage de la progérine. Ce sont les statines, utilisées comme médicament pour baisser le taux de cholestérol dans le sang, et les aminobisphosphonates, indiquées dans le traitement de l'ostéoporose. « Nous avons démontré qu'utilisées seules ces molécules n'ont quasiment pas d'effet, mais qu'en les combinant elles fonctionnent très bien in vitro et dans un modèle murin d'une maladie avec le même mécanisme que la progéria. Mieux, leur effet synergique permet de réduire les doses de ces deux médicaments d'un facteur 10 », explique Nicolas Lévy. Un brevet sur cette association thérapeutique est déposé par l'université d'Aix-Marseille, l'AP-HM, l'AFM-Téléthon et l'université d'Oviedo en Espagne. L'équipe mène un essai clinique entre 2008 et 2013 sur 12 patients de 6 pays européens, associant la pravastatine et l'acide zolédronique. « Les résultats sont encourageants. Le traitement ralentit la progression de la maladie et réduit certains symptômes. Mais il ne guérit pas les malades », conclut le généticien. Durant cette même période, l'équipe parvient à créer le

« Les résultats sont encourageants. Le traitement ralentit la progression de la maladie et réduit certains symptômes »



© Inserm/François Guinet

↑ L'équipe de chercheurs de ProGeLife à Marseille

seul modèle murin de la progéria et se lance sur la piste de nouvelles molécules capables d'inhiber le protéasome, un complexe enzymatique impliqué dans la dégradation des protéines. « Il y a schématiquement deux mécanismes de la dégradation des protéines qui sont en balance dans les cellules, explique Pierre Cau. Si vous en bloquez un, l'autre est activé. L'astuce a ainsi consisté à bloquer l'un des mécanismes, celui du protéasome, qui aurait dû dégrader la progérine mais ne le faisait pas, pour activer le second, qui la dégrade. »

C'est pour mettre en place le développement de ces inhibiteurs prometteurs à un stade qui permettent de les tester dans un essai préclinique puis clinique que ProGeLife est créé en juillet 2014. Protisvalor, la filiale de valorisation de l'université d'Aix-Marseille, contribue au financement initial de la société. « L'objectif de l'entreprise est donc de développer un traitement de la progéria et, plus largement, des maladies génétiques rares liées à un vieillissement prématuré », précise Nicolas Lévy, co-fondateur avec Pierre Cau. En 2015, un nouveau brevet, est déposé dont les propriétaires sont l'AFM-Téléthon, qui finance les

recherches sur la progéria depuis ses débuts, Aix-Marseille Université, l'Inserm, le CNRS et ProGeLife. Jusqu'où l'entreprise portera-t-elle cette molécule ? Pierre Cau l'annonce : « Nous irons jusqu'à réaliser un essai clinique de phase II, c'est-à-dire jusqu'à avoir la preuve que le médicament fonctionne chez l'être humain. » Ensuite, l'industrie pharmaceutique prendra le relais.

ProGeLife travaille également à un traitement des cancers de la peau induits par l'exposition au soleil et aux ultraviolets chez les patients atteints du *Xeroderma pigmentosum*, la maladie des « enfants de la Lune ». Elle exploite pour cela une licence exclusive de molécules, les InhNOX, développées par le laboratoire **Biothérapies des maladies génétiques, inflammatoires et du cancer** à Bordeaux. L'entreprise recherche aujourd'hui un président. En février, elle a réalisé une levée de fonds auprès de Team Borely Finances. D'ici 2024, elle entend réunir jusqu'à 13 millions d'euros pour financer ses activités. Et pour mener ces deux projets, ProGeLife compte aujourd'hui huit salariés, sept biologistes et deux ingénieurs, hébergés dans les locaux de l'université d'Aix-Marseille.

Pascal Nguyen

**Biothérapie des maladies génétiques, inflammatoires et du cancer** : unité 1035 Inserm/ Université de Bordeaux