

# Nouveau traitement pour ralentir l'évolution de la DMD : le sunitinib

Dominique Mornet

## Résumé

Chez le patient atteint de dystrophie musculaire de Duchenne (DMD), les cellules satellites (CSs) possèdent un taux de division asymétrique défectueuse et une diminution en nombre, conduisant à une régénération musculaire inappropriée. Des voies spécifiques de signalisation permettent l'activation de la transcriptase 3 (STAT3) ce qui va favoriser la prolifération et l'auto-renouvellement des CSs en réponse à un exercice de résistance et à une lésion musculaire. Par ailleurs, divers travaux ont ciblé l'intégrine  $\alpha7\beta1$ , un autre complexe membranaire, comme modulateur positif dans la pathologie DMD aussi bien en utilisant des techniques d'administration transgénique qu'avec un traitement par le SU9516, une molécule améliorant son expression mais avec cependant des niveaux de toxicité qui empêcheraient son utilisation chez les patients.

Dans ce travail, une autre molécule, le sunitinib, qui s'apparente structurellement au SU9516 est présentée comme une stratégie alternative au traitement de la DMD [1]. Le sunitinib présente plusieurs avantages dont celui d'être un produit approuvé par la FDA pour le traitement du carcinome à cellules rénales chez l'homme. Ainsi, le traitement par le sunitinib avec une concentration de 1 mg/kg peut favoriser jusqu'à une augmentation maximale d'environ 1,5 fois du niveau d'expression de l'intégrine  $\alpha7\beta$  dans le muscle du diaphragme. Le sunitinib favorise la différenciation terminale des myotubes sans épuiser la réserve des CSs. De plus, cette thérapie alternative permet d'améliorer la contractilité musculaire, et des études de contraction isométrique du muscle isolé *ex vivo* indiquent une augmentation significative de la force de contraction. Des preuves solides montrent que le sunitinib inhibe la voie de signalisation Jak-2 vers SHP-2 et ERK1/2 conduisant à l'activation de STAT3. L'ensemble de ces données font du sunitinib une nouvelle molécule candidate à un essai thérapeutique chez le patient DMD.

## Commentaires

Il est évident que toute régénération des fibres musculaires va entraîner une augmentation de la production de force musculaire. Ainsi intervenir de manière à stabiliser l'intégrité de la membrane musculaire en proposant une thérapie médicamenteuse est une stratégie générale pour ralentir l'évolution dégénérative de la pathologie DMD. Chez la souris, l'apport en L-arginine a permis de stimuler l'expression de l'intégrine  $\alpha7\beta$ , mais aussi de diminuer l'inflammation et de moduler la cascade de facteurs nucléaires, NF $\kappa$ B/métallo-protéinase matricielle au niveau des fibres musculaires de la souris *mdx* et de favoriser l'intégrité membranaire [2]. Un protocole de première intention utilisant le sunitinib dans le traitement du carcinome à cellules rénales métastatiques a indiqué qu'il existe bien des effets de diminution de la masse du muscle squelettique [3]. Mais le sunitinib est susceptible de moduler la voie STAT3 dans le cancer, ce qui indique un potentiel d'activation des CSs et de la régénération myogénique, entraînant une amélioration significative de la pathologie de la maladie musculaire et de la production d'une force musculaire squelettique plus fonctionnelle [1].

En conclusion, le traitement au sunitinib favorise non seulement la différenciation myogénique, mais permet également la prolifération et l'auto-renouvellement du nombre des CSs. Cela suggère que la nature transitoire du schéma posologique proposé dans ce travail permet de reconstituer la population des réserves de cellules souches, la division cellulaire asymétrique et la différenciation ultérieure en myofibres matures.

En conséquence, ces résultats démontrent que le sunitinib peut être proposé comme une thérapie alternative à base de petites molécules ciblant la régénération musculaire pour le traitement de la DMD.

## New treatment to slow the evolution of DMD: Sunitinib

### LIENS D'INTÉRÊT

L'auteur déclare n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

## RÉFÉRENCES

1. Fontelonga TM, Jordan B, Nunes AM, Barraza-Flores P, Bolden N, Wuebbles RD, Greiner LM, Hu X, Ferrer M, Maragan J, Southall N, Burkin DJ. Sunitinib promotes myogenic regeneration and mitigates disease progression in the *mdx* mouse model of Duchenne muscular dystrophy. *Hum Mol Genet* 2019 Feb 26. pii : ddz044. doi : 10.1093/hmg/ddz044.
2. Hnia K, Gayraud J, Hugon G, Ramonaxo M, De La Porte S, Matecki S, Mornet D. L-arginine decreases inflammation and modulates the nuclear factor-kappaB/matrix metalloproteinase cascade in *mdx* muscle fibers. *Am J Pathol* 2008 ; 172 : 1509-19.
3. Ishihara H, Takagi T, Kondo T, Fukuda H, Yoshida K, Iizuka J, Tanabe K. Effect of changes in skeletal muscle mass on oncological outcomes during first-line Sunitinib therapy for metastatic renal cell carcinoma. *Target Oncol* 2018 ; 13 : 745-55.

**Dominique Mornet**  
Ancien DR2CNRS,  
PhyMedExp,  
Université de Montpellier,  
Inserm, CNRS,  
Montpellier 34295  
Cedex 5, France

**Contact**  
domimornet@gmail.com