SQY THERAPEUTICS OUVRE UNE VOIE VERS DES TRAITEMENTS PERSONNALISÉS POUR LES PATIENTS ATTEINTS DE MUTATIONS ULTRA-RARES DE DUCHENNE

Une étude publiée dans Molecular Therapy – Nucleic Acids.

Cette étude publiée dans Molecular Therapy – Nucleic Acids présente une méthode permettant d'accélérer la sélection d'oligonucléotides antisens pour des mutations rares et ultra-rares de la myopathie de Duchenne. Appliquée au saut de l'exon 16, elle a conduit à l'identification d'un candidat préclinique, DMD-SQY16.
SQY Therapeutics annonce la publication d'une étude consacrée au développement de traitements antisens pour les patients atteints de myopathie de Duchenne porteurs de mutations très rares.
Intitulé « Antisense oligonucleotide selection scheme for rare Duchenne Muscular Dystrophy mutations : Application to DMD exon 16 skipping », l'article décrit une méthode destinée à identifier plus rapidement des oligonucléotides antisens efficaces et présentant un profil de sécurité compatible avec la poursuite de leur développement.
Cette étude, menée par SQY Therapeutics en collaboration avec l'Université de Cologne et l'Université de Copenhague, est publiée dans la revue scientifique Molecular Therapy – Nucleic Acids.

Répondre aux besoins des patients porteurs de mutations ultra-rares
Les traitements antisens par saut d'exon actuellement approuvés ne peuvent bénéficier qu'à une partie des patients atteints de myopathie de Duchenne. Pour les patients porteurs de mutations rares ou ultra-rares, le développement d'un traitement reste particulièrement difficile : les populations concernées sont très réduites, les modèles expérimentaux souvent inexistants et les parcours précliniques longs et coûteux.
L'objectif des chercheurs était de mettre au point une stratégie permettant de sélectionner plus efficacement un candidat thérapeutique tout en éliminant, dès les premières étapes, les molécules susceptibles de présenter des risques lors d'une administration intraveineuse.
Cette démarche vise à réduire les délais, les coûts et le recours à des modèles animaux peu pertinents, afin de rendre plus accessible le développement de traitements pour de très petites populations de patients.

DMD-SQY16, un candidat préclinique pour le saut de l'exon 16
Pour démontrer la faisabilité de cette approche, les chercheurs se sont intéressés à une mutation ultra-rare située dans l'exon 16 du gène DMD.
Une bibliothèque de 59 oligonucléotides antisens utilisant la technologie tcDNA de SQY Therapeutics a été conçue et évaluée. Les candidats ont d'abord été sélectionnés selon leur capacité à restaurer la production de dystrophine dans des cellules musculaires dérivées d'un patient. Les molécules les plus actives ont ensuite fait l'objet d'évaluations précoces portant notamment sur leur comportement dans le plasma, leurs effets potentiels sur la coagulation et le complément, ainsi que leurs interactions avec les

protéines sanguines.
Cette sélection a conduit à retenir DMD-SQY16. Un autre oligonucléotide, pourtant plus actif dans certains essais, a été écarté en raison de signaux défavorables liés à la coagulation. Ce résultat illustre l'un des principes essentiels de la méthode : le meilleur candidat n'est pas nécessairement le plus puissant, mais celui qui présente le meilleur équilibre entre efficacité et sécurité.

Une restauration de la dystrophine confirmée dans plusieurs modèles

DMD-SQY16 a ensuite été évalué chez la souris et dans une étude pilote chez le primate non humain. Après administration intraveineuse, le candidat a atteint les muscles squelettiques, respiratoires et cardiaques et y a induit le saut de l'exon 16.
Dans l'étude pilote menée chez le primate non humain, aucun signal significatif affectant la coagulation, l'activation du complément ou les principaux paramètres hépatiques, rénaux et hématologiques n'a été observé au cours des quatre semaines de traitement. Ces résultats restent préliminaires et devront être confirmés par les études réglementaires de toxicologie nécessaires avant toute utilisation clinique.
L'efficacité de DMD-SQY16 a également été étudiée dans des muscles humains tridimensionnels dérivés de cellules d'un patient. Le traitement a entraîné, de manière dépendante de la dose, le saut de l'exon 16 et la restauration de la dystrophine, jusqu'à 47 % du niveau observé dans un muscle sain dans les conditions expérimentales les plus élevées.
Les analyses transcriptomiques et protéomiques montrent par ailleurs une amélioration partielle de plusieurs signatures moléculaires caractéristiques du muscle dystrophique, notamment celles liées à l'inflammation, à l'organisation du cytosquelette, à la contraction musculaire, aux mitochondries et à la matrice extracellulaire.

Vers des développements individualisés de type « n = 1 »

Au-delà de DMD-SQY16, cette publication établit une preuve de concept pour le développement de traitements destinés à des populations extrêmement réduites.
La méthode pourrait permettre de préqualifier plus rapidement des oligonucléotides antisens adaptés à d'autres mutations rares, en s'appuyant notamment sur les cellules des patients, des modèles de muscles humains 3D et une évaluation précoce des risques.

« Les patients porteurs de mutations ultra-rares ne doivent pas être exclus des perspectives thérapeutiques au seul motif que leur nombre ne permet pas un

développement pharmaceutique conventionnel. Cette étude montre qu'une démarche scientifique structurée peut permettre d'identifier un candidat adapté à une mutation très rare, tout en intégrant très tôt les exigences d'efficacité et de sécurité. »

Luis Garcia, Président de SQY Therapeutics

Cette approche pourrait, à terme et sous réserve de la réalisation de toutes les étapes réglementaires requises, contribuer à rendre possibles des usages compassionnels ou des essais cliniques individualisés de type « n = 1 ».
Elle ouvre ainsi une perspective nouvelle : développer des traitements potentiels non plus seulement pour les mutations les plus fréquentes, mais également pour les patients dont la mutation est aujourd'hui considérée comme trop rare pour faire l'objet d'un programme thérapeutique traditionnel.
Une étape préclinique qui doit encore être poursuivie DMD-SQY16 demeure à ce stade un candidat préclinique. Les résultats publiés ne permettent pas encore d'envisager son administration à un patient.
Des études complémentaires, notamment des études réglementaires de toxicologie à court et à long terme, restent indispensables pour définir sa sécurité, sa fenêtre thérapeutique et les conditions d'un éventuel passage en clinique.

INFORMATIONS COMPLÉMENTAIRES

Référence de la publication
Marine Geoffroy-Guiraud et al. « Antisense oligonucleotide selection scheme for rare Duchenne muscular dystrophy mutations: Application to DMD exon 16 skipping » Molecular Therapy – Nucleic Acids, volume 37, septembre 2026 https://doi.org/10.1016/j.omtn.2026.103048
Communiqué de presse - 333 Ko, PDF">> Communiqué de presse

À propos de SQY Therapeutics
SQY Therapeutics est une société française de biotechnologie spécialisée dans le développement d'oligonucléotides antisens de nouvelle génération pour le traitement de maladies neuromusculaires et rares.
Issue de travaux de recherche menés à l'Université de Versailles Saint-Quentin-en-Yvelines, la société développe une plateforme fondée sur la technologie tcDNA, conçue

pour favoriser la distribution systémique des oligonucléotides antisens. SQY Therapeutics conduit notamment le développement clinique de SQY51 dans la myopathie de Duchenne.
> SQY Therapeutics

Coordonnées
Nom du contact : Christine Saulnier
E-mail : christine.saulnier@sqy-therapeutics.com
Téléphone : 06 09 95 45 99
Contact
SQY Therapeutics
2, rue Hélène-Boucher
Parc Ariane – Bâtiment Pluton
78280 Guyancourt – France