

# CENTRE SCIENTIFIQUE DE MONACO

Recherche en biologie marine et médicale  
*Research in marine and medical biology*

Le Centre Scientifique de Monaco (CSM), centre d'excellence dans les domaines de la biologie marine et de la protection des écosystèmes, étend son domaine d'activité à la biologie médicale. Cet engagement est rendu possible par l'aménagement de nouveaux laboratoires et la mise en place de conventions de collaboration avec plusieurs établissements publics à caractère scientifique et technologique (EPST) français, en particulier l'INSERM, le CNRS et les Universités de Nice-Sophia Antipolis (UNS) et de Versailles Saint-Quentin-en-Yvelines (UVSQ).

Avec l'UVSQ, le CSM a créé un Laboratoire International Associé (LIA) dédié au développement de stratégies thérapeutiques innovantes pour le traitement des handicaps neuromusculaires et des complications des déficiences motrices d'origine neurologique.

Ce laboratoire nommé le LIA BAHN, soutenu par l'Association Monégasque contre les Myopathies, bien connue dans la Principauté, s'attachera avant tout à la conception et la validation préclinique de nouvelles générations de molécules issues des avancées dans le domaine des oligonucléotides\* synthétiques. Ces approches sont particulièrement prometteuses pour le traitement de nombreuses maladies neuromusculaires, entre autres la myopathie de Duchenne, l'amyotrophie spinale, la maladie de Pompe et la myotonie de Steiner.

Les techniques développées dans le cadre de ces **maladies génétiques orphelines** laissent aussi entrevoir de nombreuses opportunités thérapeutiques pour les maladies acquises telles que certains cancers.

Cet autre fer de lance de la recherche en biologie médicale est illustré au CSM par deux équipes d'excellence, l'une qui exerce sa recherche sur **l'angiogénèse tumorale** (Dr Gilles Pagès) et l'autre **le métabolisme énergétique de la cellule cancéreuse** (Pr Jacques Pouyssegur).

L'objectif majeur du partenariat CSM-UVSQ sera donc de réunir les synergies nécessaires pour aboutir à la **guérison** de ces maladies à ce jour incurables alors qu'elles engagent le pronostic vital et affectent très fortement la qualité de vie des patients.

\* oligonucléotides : courts segments d'acides nucléique (ADN ou ARN).

## Comment une molécule qui soignerait la myopathie de Duchenne pourrait elle guérir le cancer?

C'est le pari que se sont fixé deux chercheurs du centre scientifique de Monaco.

*The Monaco Scientific Centre (CSM) - a centre of excellence in marine biology and the protection of ecosystems - is extending its sphere of activity into Clinical Pathology.*

*This new undertaking has been made possible by the new laboratories and the introduction of partnership agreements with several French public scientific and technological institutions, notably with INSERM, CNRS and Universities in Nice-Sophia Antipolis (UNS) and Versailles Saint-Quentin-en-Yvelines (UVSQ).*

*The CSM has founded an International Associated Laboratory (LIA) with UVSQ, which is dedicated to innovative strategic therapies for neuromuscular disabilities and complications related to neurological deficiency.*

*This laboratory called LIA BAHN is supported by the Monaco Muscular Dystrophy Association - well known in the Principality - and will be first and foremost devoted to the preclinical design and evaluation of new-generation molecules that are the result of progress in synthetic oligonucleotides.*

*These developments are especially promising in the treatment of many neuro-muscular illnesses such as Duchenne muscular dystrophy, Spinal muscular atrophy, Pompe disease and Steinert disease.*

*Techniques developed to treat these **childhood genetic disorders** leave the door open for many therapeutic opportunities for other illnesses such as some cancers. This further spearhead research in medical biology is illustrated in the CSM by two excellent teams, one exercising its research on tumor angiogenesis (Dr Gilles Pagès) and the other on energy metabolism of the cancer cell (Pr Jacques Pouyssegur).*

*The main objective of the CSM-UVSQ partnership is to unite the necessary synergies to **cure** these illnesses which to this day remain incurable even though they involve vital prognostics and strongly affect patients' quality of life.*

*\*Oligonucleotides are short, single-stranded DNA or RNA molecules.*

## How can a molecule that cures Duchenne muscular dystrophy also cure cancer?

*This is the challenge that two researchers from Monaco's Scientific Centre set themselves.*

*The first, Dr. Luis Garcia, has been working on severe forms of Duchenne muscular dystrophy - the most severe form of muscular dystrophy - for many years. The second, Dr. Gilles Pagès,*



Inauguration du 01/10/2013

Dr Luis Garcia - Synthena - AMM - SAS le Prince Albert II - UVSQ + UVSQ - Pr Patrick Rampal.

Inauguration on 01/10/2013: Dr Luis Garcia - Synthena - AMM - HSH Prince Albert II - UVSQ + UVSQ - Pr Patrick Rampal.



Inauguration du 01/10/2013 - Locaux du CSM

Equipe de Biologie Médicale du CSM - SAS le Prince Albert II - Gilles Pagès (INSERM-CSM).

Inauguration of CSM's premises 01/10/2013: the CSM medical biology team, HSH Prince Albert II - Gilles Pagès (INSERM-CSM).



Benoît Front, technicien sup de labo ; en premier plan, Vincent Picco, Chercheur du CSM.  
*Benoît Front, Laboratory Superior Technician; on the foreground, Vincent Picco, Researcher at the CSM.*

Le premier, le Docteur Luis Garcia travaille depuis de nombreuses années sur les formes sévères de myopathie de Duchenne, la plus grave des myopathies. Le second le Docteur Gilles Pagès développe de nouvelles approches anticancéreuses.

Pour les deux pathologies, deux gènes sont particulièrement importants.

- Le premier, le gène de la dystrophine\* est un élément essentiel de l'intégrité musculaire. Ce gène est constitué de «briques», appelées **exons\*** contient, dans certaines maladies génétiques, des mutations qui inhibent sa fonction.

- Le gène du «Vascular Endothelial Growth factor\* (VEGF)» oscille entre une forme B qui limite les processus de vascularisation et une forme A qui amplifie ces phénomènes et ce par l'échange alternatif d'un exon de son gène. Les formes A participent à la vascularisation tumorale qui permet d'alimenter les cellules cancéreuses en oxygène et nutriment.

Le Docteur Luis Garcia, en collaboration avec l'Association Monégasque Contre les Myopathies (AMM) et la société Suisse Synthéna à mis au point des équivalents synthétiques d'ADN qui induisent un mécanisme appelé «saut d'exon».

Ces molécules permettent de supprimer la partie mu-tée non fonctionnelle du gène de la dystrophine. Cette réparation moléculaire du gène restitue en grande partie la fonction de la dystrophine dans des modèles animaux.

Ces mêmes molécules permettraient d'orienter la production des formes B du VEGF\*. En limitant les processus de vascularisation les cellules tumorales privées d'oxygène et de nutriments seraient donc éliminées.

**Un bon en avant** dans deux pathologies gravissimes serait la résultante de la pluridisciplinarité prônée au sein du Centre Scientifique de Monaco.

\* Exon : les exons sont les fragments d'un ARN primaire qui se retrouvent dans l'ARN cytoplasmique après épissage, par opposition aux introns

\* Dystrophine : protéine normalement présente sous la membrane cellulaire de toutes les fibres musculaires (lisse, strié, ou cardiaque) principalement.

\* VEGF : protéine jouant un rôle dans le fonctionnement même du corps humain.



14 11 2013 - Signature de la convention de partenariat entre le CSM et l'Université de Versailles et entre le CSM/le CNRS et l'INSERM pour une convention de collaboration.  
 14 11 2013 - Signing of the partnership agreement between the CSM and the University of Versailles and between the CSM / CNRS and INSERM for a collaboration agreement.

*is developing new approaches to cancer.*

*Two genes are particularly important for these two pathologies:*

*- The first is the dystrophin\* gene, which is an essential element in muscle fibre. This gene is made up of 'bricks' called exons\* which in some genetic illnesses prevent mutations which inhibit its function.*

*- The Vascular endothelial growth factor (VEGF) gene varies between form B which limits angiogenesis and form A which stimulates this phenomena and by the alternate splicing of an exon from its gene. Form A contributes to the angiogenesis of tumours which feeds cancerous cells with oxygen and nutrients.*

*In collaboration with the Monaco Association against Muscular Dystrophy (A.M.M.) Dr. Luis Garcia and the Swiss company Synthéna have perfected synthetic equivalents of DNA that induce a mechanism called 'Exon skipping'.*

*These molecules destroy the non-functional part of the dystrophin gene. This repair of the gene reinstates the functional part of dystrophin in animal models.*

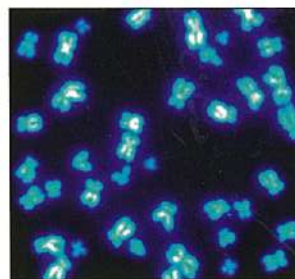
*The same molecules will enable the production of VEGF\*-B. By limiting the angiogenesis process, the cancerous cells starved of oxygen and nutrients will therefore be eliminated.*

**A significant advance** in two severe pathologies will be the result of the multi-disciplinary approach pioneered in Monaco's Scientific Centre.

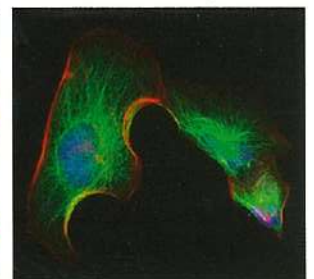
\* Exon: exons are fragments of a primary RNA which is present in RNA after splicing, introns are removed.

\* Dystrophin: a protein present in the cell membrane of all muscular fibre, principally (smooth, striated and cardiac)

\* VEGF: a protein which plays a part in the functioning of the human body.



Chromosomes / Chromosomes.



Cellules / Cells.

8, quai Antoine 1<sup>er</sup> - 98000 Monaco  
 Tél. +377 98 98 86 60 - Fax +377 98 98 86 74  
 centre@centrescientifique.mc  
 www.centrescientifique.mc