

COMPTE-RENDU du 2^{ème} CONGRÈS SCIENTIFIQUE de la FONDATION ELA

La Fondation ELA a organisé son 2^{ème} Congrès Scientifique intitulé "Défi thérapeutique dans les maladies de la substance blanche" les 26 et 27 juin 2009 au bâtiment Jean Monnet à Luxembourg, lieu emblématique de la vie des institutions européennes soulignant la volonté d'ELA de continuer son engagement au niveau communautaire.

Ce congrès a rassemblé les spécialistes des leucodystrophies et de la réparation de la myéline au niveau international qu'ils soient chercheurs, médecins ou étudiants (plus de 150 personnes au total) afin de faire le point sur l'avancement de la recherche dans le domaine. Le programme scientifique élaboré par le Comité Scientifique du congrès, composé des Prs. Patrick Aubourg, Monique Dubois-Dalq et Odile Boespflug-Tanguy, a abordé cinq thématiques :

- 1- Cellules souches et réparation des gènes
- 2- Biologie de la myélinisation/remyélinisation
- 3- Fonctions cognitives et maladies démyélinisantes
- 4- Neuroimagerie des maladies de la substance blanche
- 5- Thérapies

Onze sessions de communications affichées ont également été organisées : Maladies peroxysomales, Maladies lysosomales, Maladies hypomyélinisantes, Maladies cavitaires, Leucodystrophies indéterminées/Identification de nouveaux gènes, Autres maladies de la myéline, Biologie et développement de la myéline, Approches thérapeutiques, Physiopathologie, Modèles expérimentaux. Ces différentes sessions ont en particulier permis aux jeunes chercheurs et étudiants venus en nombre présenter leurs travaux de recherche et d'échanger avec leurs pairs.

De multiples progrès scientifiques ont été présentés lors du congrès tels que :

Adrénoleucodystrophie

Les résultats préliminaires de l'essai de thérapie génique par autogreffe de moelle osseuse dont les cellules ont été génétiquement corrigées mené par le Pr. Aubourg à Paris dans l'adrénoleucodystrophie montrent que, 24 à 30 mois après la greffe, la protéine normale est exprimée de façon similaire dans les différents types de cellules issues de la moelle osseuse chez les 2 enfants traités. Les lésions cérébrales ont quant à elle progressé chez ces deux malades jusqu'aux 14^{ème} et 16^{ème} mois mais n'ont plus évolué depuis et ce jusqu'à 24-30 mois après le début du traitement. Les résultats de cet essai sont comparables à ceux observés après une greffe de moelle osseuse classique.

Les travaux du Dr. Kemp (AMC, Pays-Bas) semblent indiquer que la protéine ALDP impliquée dans l'adrénoleucodystrophie semble être mal repliée. L'utilisation de protéines chaperones permettant le bon repliement de la protéine pourrait être bénéfique.

Le Dr. Engelen (AMC, Pays-Bas) étudie actuellement les symptômes chez les femmes porteuses du gène ALD et a mis en évidence que 68% des femmes présentent des signes attribuables à l'adrénoleucodystrophie comme l'incontinence, les problèmes de locomotion, les perturbations sensorielles et la spasticité. Dans une autre étude clinique, le Dr. Engelen a démontré que la lovastatine, médicament utilisé pour réduire le cholestérol, n'a aucun effet sur les acides gras à très longue chaîne, caractéristiques de la maladie, et ne recommande donc pas son utilisation dans l'adrénoleucodystrophie.

La recherche de variants génétiques dans l'adrénoleucodystrophie par les Drs Aubourg et Kemp a permis de mettre en évidence pour le moment le variant ELOVL1 qui pourrait peut-être expliquer le déclenchement de la maladie et sa progression. D'autres variants sont activement recherchés.

Le Dr Savary (Inserm U-866, Dijon) a mis en évidence que des molécules mimant l'action des hormones thyroïdiennes sont capables de stimuler de façon transitoire la production de gènes apparentés au gène de l'adrénoleucodystrophie dans des cellules de souris.

Deux molécules connues pour leur action sur la formation de myéline et la survie d'oligodendrocytes, IGF-1 et NT-3, ont été administrées par thérapie génique dans le liquide céphalorachidien de souris atteintes d'adrénoleucodystrophie (R. Maestroni, Lausanne). Ce traitement prévient le déclin des fonctions motrices de la souris malade et a un effet bénéfique sur le processus de démyélinisation.

Maladies lysosomales

Un essai thérapeutique de phase I/II de thérapie génique par greffe de cellules souches hématopoïétiques génétiquement corrigées chez l'homme dans la leucodystrophie métachromatique dirigé par le Dr Biffi est programmé à Milan à la fin de l'année 2009. Une thérapie similaire est en cours d'évaluation dans la maladie de Krabbe chez l'animal avec des résultats préliminaires sont encourageants.

L'équipe du Pr Aubourg travaille à la mise en place d'un second essai thérapeutique dans la leucodystrophie métachromatique par injection intracérébrale du gène ARSA, responsable de la maladie lorsqu'il est muté, en utilisant un vecteur-médicament. Il a été mis en évidence qu'un nombre limité d'injections intracérébrales permettent une diffusion significative du vecteur dans un cerveau de taille large. Les dernières expérimentations ont testé un nouveau type de vecteur (AAV10) qui permet d'accélérer et d'améliorer la récupération des souris malades traitées à un âge symptomatique. Les dernières étapes avant l'essai thérapeutique incluent : l'optimisation de la méthode d'administration, l'évaluation de la tolérance et de l'efficacité de l'injection intracérébrale de vecteurs de grade clinique chez les singes à la dose qui sera utilisée chez l'homme, l'étude toxicologique chez les rats et les primates. L'objectif est de déposer une demande d'autorisation d'essai clinique auprès de l'AFSSAPS en 2010.

Le passage de l'enzyme ARSA au niveau de la barrière hématoencéphalique est limité ce qui restreint l'efficacité d'un traitement par enzymothérapie. Les travaux du laboratoire du Pr. Gieselmann à Bonn dans des cultures de cellules porcines suggèrent que la manipulation de certains sucres au niveau de l'enzyme pourrait permettre un transfert à travers cette barrière améliorant ainsi la livraison d'ARSA au niveau du cerveau.

La combinaison de multiples thérapies est testée dans la maladie de Krabbe afin de cibler différents atteintes de l'organisme. L'équipe du Dr. Gritti à Milan s'intéresse à la combinaison de la thérapie génique et cellulaire. Les résultats jusqu'à présent montrent que les cellules souches neurales génétiquement corrigées et transplantées dans le cerveau expriment la protéine GALC, protéine déficiente dans la maladie de Krabbe, de façon stable chez les souris nouveaux-nés malades. En outre, la thérapie génique par injection intracérébrale chez les souris développant des symptômes très tôt dans leur vie permet de produire une protéine GALC active dans le cerveau et la moelle épinière.

Maladie de Pelizaeus-Merzbacher

Le Dr Sereda à Goettingen en Allemagne a traité des souris malades avec le nouveau médicament anti-progestérone Lonaprisan administré en sous-cutané pendant 10 semaines, l'objectif étant de réduire l'expression du gène PLP1 responsable de la maladie. Les résultats dévoilent que l'expression du PLP1 est diminuée dans le groupe traité par Lonaprisan par rapport au groupe non traité. Une amélioration de la fonction motrice est constatée sans toutefois de retour à la normale ainsi qu'une augmentation de 30% des axones myélinisés dans le faisceau corticospinal et une diminution de la réponse inflammatoire. La cible du Lonaprisan, les récepteurs de la progestérone, sont donc une cible thérapeutique potentielle dans le traitement de la maladie.

Maladies cavitaires

Un nouveau modèle expérimental du syndrome CACH chez la souris a été développé par le Pr Elroy-Stein à Tel-Aviv. Les symptômes observés sont modérés et s'apparentent à la forme tardive de l'adulte. Ces souris sont caractérisées par de nombreuses modifications au niveau de l'expression de gènes. Le Dr Pavitt développe quant à lui un nouveau test qui lui permettra d'identifier des composés pouvant mimer ou aider la protéine eIF2B, molécule qui est déficiente dans cette maladie.

Dans la maladie d'Alexander, deux approches ont été évaluées par l'équipe du Dr Pham-Dinh. La première approche est de type pharmacologique a permis de stimuler la production de molécules chaperones dans des modèles cellulaires de la maladie ce qui a abouti à une diminution des cellules comportant des agrégats de GFAP, molécule responsable de la maladie. La deuxième approche avait pour stratégie de réduire l'expression de protéine GFAP en utilisant des ARNsh dans un modèle cellulaire. Une diminution de l'expression de GFAP de l'ordre de 65% a été observée et aucun agrégat de GFAP mutée n'a été constaté. Ces deux approches vont maintenant être testées sur un modèle de souris malades développé par cette même équipe de recherche.

Des études sur la protéine MLC1, responsable de la leucodystrophie mégalencéphalique avec kystes sous-corticaux (ou MLC), sont actuellement menées afin de comprendre la fonction de cette protéine et sa localisation.

Recherche sur la myéline

Des microvésicules produites par les oligodendrocytes, les exosomes, ont été récemment découvertes par le Dr. Albers à Mayence en Allemagne sont impliquées dans la communication cellulaire et le transfert de substances entre les cellules. Des analyses ont révélé que ces exosomes transportent des protéines de la myéline comme la PLP, CNP et MOG mais aussi des protéines avec des fonctions neuroprotectrices. La libération des exosomes est contrôlée par l'activité de l'environnement cellulaire. Les exosomes incubés avec des neurones sont capables d'influer sur le métabolisme neuronal.

La technique du Brainbow développé par le Dr Livet (Institut de la Vision, Paris) est une méthode utilisant des transgènes capable de marquer des cellules de même type avec différentes couleurs fluorescentes permettant de visualiser les interactions cellulaires. Cette méthode peut être utilisée pour marquer les oligodendrocytes et ainsi visualiser les interactions entre oligodendrocytes et axones.

Le Dr Klugmann à Mayence, Allemagne développe actuellement de nouveaux vecteurs de thérapie génique ciblant de façon spécifique les oligodendrocytes. De son côté, le Dr Ghandour à Strasbourg teste un nouvel outil permettant le transport d'ARNi au niveau des oligodendrocytes et du cerveau grâce à un peptide dérivé d'une protéine du virus de la rage.

Selon le Dr Windrem, la transplantation de cellules précurseurs d'oligodendrocytes comme stratégie thérapeutique pour les maladies de la myéline nécessite la mise en place de nouveaux modèles animaux permettant d'étudier la physiologie des oligodendrocytes et de leurs précurseurs dans le cerveau adulte chez l'homme.

La possibilité d'identifier des cellules précurseurs d'oligodendrocytes ou des cellules souches dans le système nerveux périphérique permet d'envisager, d'après le Dr Baron (Inserm U-975, Paris) de nouvelles perspectives dont le but est de promouvoir la remyélinisation endogène ou exogène par les cellules de Schwann dans le système nerveux central.

Le rôle de différentes molécules dans la myélinisation/remyélinisation et la biologie des oligodendrocytes a été souligné comme par exemple les molécules Sema6A, Sox17 et l'hormone thyroïdienne T3.

Les travaux du Pr Franklin (Cambridge, Royaume-Uni) ont mis en évidence que les perturbations de la remyélinisation liés au vieillissement sont réversibles. De ce fait, cibler les cellules précurseurs d'oligodendrocytes endogènes pour promouvoir la remyélinisation pourrait être une thérapie potentielle dans les maladies de la myéline comme la sclérose en plaques.

En clôture du congrès, Viviane Reding, commissaire européen responsable de la société de l'information et des médias, a encouragé dans une élocution vidéo les professionnels médicaux présents dans l'assemblée de s'investir dans le domaine des technologies de l'information et des communications liées à la santé, secteur en fort développement soutenu par la Commission Européenne permettant de mieux prendre en charge les maladies chroniques et de prévenir un grand nombre pathologies.

Afin de remplir sa mission de formation et de soutien aux étudiants et jeunes chercheurs, la fondation ELA a organisé une compétition des meilleures communications scientifiques affichées présentées dans cette catégorie. Ont été récompensés :

1^{er} Prix: Angela Lanciotti

Laboratoire : Département de Biologie Cellulaire et Neurosciences, Istituto Superiore di Sanita, Rome, Italie.

Titre de la présentation: Rôle de la cavéoline-1 et de la phosphorylation de MLC1 dans le trafic intracellulaire et l'expression membranaire de MLC1: nouvelles notions pour des approches thérapeutiques

Le Dr Lanciotti a mis en évidence les partenaires impliqués dans le transport de la protéine MLC1, responsable de la leucodystrophie mégalencéphalique avec kystes sous-corticaux (ou MLC), de l'intérieur de la cellule vers la membrane. Il semblerait également que le cholestérol intracellulaire ait un effet négatif sur l'expression de MLC1 à la membrane.

2^{ème} Prix : Françoise Piguet

Laboratoire : Inserm U-745, Paris, France.

Titre de la présentation: Thérapie génique cérébrale de la leucodystrophie métachromatique : de la souris à l'homme

Les travaux de Mme Piguet ont démontré que le vecteur-médicament de type AAV 10 utilisé dans la thérapie génique de la leucodystrophie métachromatique se diffuse mieux dans le cerveau de souris



malades qu'un vecteur-médicament de type AAV5 et que la correction au niveau de l'accumulation des sulfatides s'en trouve améliorée. L'enzyme ARSA secrétée par les neurones serait recaptée par les oligodendrocytes de façon efficace conduisant à une correction biochimique 2 mois après l'injection du vecteur-médicament. L'amélioration significative du vecteur-médicament est une étape encourageante en vue d'un essai thérapeutique chez les malades.

3^{ème} Prix : Géraldine Favrais

Laboratoire : Inserm U676, Université Paris 7, Paris, France.

Titre de la présentation : L'altération de la croissance axonale et de la myélinisation induite par IL1- β suggère une pathologie des oligodendrocytes et des axones dans la leucoencéphalopathie des enfants prématurés.

Les travaux du Dr. Favrais ont permis de montrer que l'injection de la molécule IL1- β à des souris nouveaux-nés perturbe le développement de la myéline. En effet, la densité des protéines de la myéline MBP et PLP s'est vue réduite dans la substance blanche. La morphologie des gaines de myéline n'est pourtant pas altérée mais la proportion des axones non myélinisés s'est vue augmentée et le diamètre moyen des axones a diminué. En conclusion, ce modèle animal s'apparente à la leucoencéphalopathie de l'enfant prématuré.

La participation active des scientifiques et l'excellente qualité des présentations scientifiques ont sans nul doute contribué au succès et à la réussite de cette seconde édition du congrès scientifique de la Fondation ELA sans oublier l'appui de l'action européenne COST-Myelinet, réseau européen de coopération en science et technologie, et la remarquable organisation du congrès rendue possible grâce au soutien permanent d'Ernst Moutschen et de son équipe au niveau de la représentation de la Commission Européenne au Luxembourg, en particulier d'Isabelle von-den-Steinen, complété par l'engagement d'André Poos et de Jean-Pierre Bobichon, tous deux anciens fonctionnaires européens.

Rendez-vous dans deux ans pour le 3^{ème} congrès scientifique de la Fondation ELA !