



# **1<sup>er</sup> Congrès International de la Fondation de Recherche ELA**

*5-7 Octobre, 2006*

**Paris, France**

Le 1<sup>er</sup> Congrès International de la Fondation de Recherche ELA et du Projet Myéline intitulé "Le rôle vital du développement et de la stabilité de la myéline" s'est déroulé à Paris du 5 au 7 Octobre 2006. Les Prs. Aubourg, Dubois-Dalcq, Boespflug-Tanguy, Lacaze et Baron-Van Evercooren formaient le Comité Scientifique en charge de l'organisation du congrès. Plus de 200 participants venus du monde entier (médecins, chercheurs, postdoctorants & doctorants), spécialistes des leucodystrophies et de la réparation de la myéline, se sont réunis à Paris pour présenter leurs derniers travaux.

Quatre sessions scientifiques ont eu lieu:

## **Session I: Réparation & Développement de la Myéline**

Modérateurs: Robin Franklin, Anne Baron-Van Evercooren

Dr. Jean-Léon Thomas (INSERM U711, Paris, France)

Un rôle pour le facteur de croissance vasculaire dans le développement, la prolifération et la migration des cellules de la myéline murines a été élucidé.

Pr. Vittorio Gallo (Center for Neuroscience Research, Washington D.C., USA)

La kinase cdk2 joue un rôle important dans le contrôle des cellules progénitrices de myéline. Le facteur de transcription Sox 17 est un régulateur clé dans la prolifération et la différenciation des cellules de la myéline.

Dr. Pascale Durbec (IBDML, Marseille, France)

La transplantation de cellules souches adultes de souris chez la souris adulte déficiente en myéline montre que les cellules greffées migrent le long des faisceaux de substance blanche et sont capables de se différencier en cellules matures de la myéline. De plus, l'exercice physique chez les rongeurs avec une sclérose en plaques favorise la prolifération cellulaire et augmente le nombre de cellules recrutées dans les zones démyélinisées.

Pr. Hans S. Keirstead (Reeve-Irvine Research Center, Irvine, CA, USA)

La différenciation des cellules souches embryonnaires humaines (hESCs) peut être dirigée afin de produire des cellules progénitrices de la myéline de haute pureté. De plus, la transplantation des cellules dérivées des hESCs dans la moëlle épinière endommagée du rat adulte stimule la remyélinisation et favorise la récupération des fonctions motrices.

Pr. Robin J.M. Franklin (Cambridge Centre for Brain Repair, Cambridge, Royaume-Uni)

L'identification de cibles potentielles pour la remyélinisation est réalisée par l'étude des mécanismes cellulaires & moléculaires de la remyélinisation. La réussite de la remyélinisation dépend de réseaux complexes de signalisation.

Dr. Anne Baron-Van Evercooren (INSERM 546, Paris, France)

Même si les cellules souches neurales de primates peuvent former des cellules de la myéline, les facteurs permettant leur différenciation restent peu connus et la proportion de cellules disponibles pour la thérapie cellulaire reste insuffisante. Différentes stratégies (spécificité régionale, immunosélection et surexpression de facteurs de transcription) sont à l'étude afin

de créer des populations de cellules enrichies en progéniteurs de la myéline à partir du cerveau de fœtus de primates.

**Session II:** *Mécanisme pathologique des cellules de la myéline*

Modérateurs: Francesca Aloisi, Monique Dubois-Dalq

Dr. Ian D. Duncan (University of Wisconsin, Madison, USA)

La plupart des leucodystrophies caractérisées résultent d'un trouble du développement des cellules de la myéline ou d'anormalités des cellules matures. Dans certaines leucodystrophies, les cellules matures de la myéline dégénèrent entraînant une démyélinisation. Les connaissances acquises de part l'étude du développement précoce des cellules progénitrices de myéline et du rôle des facteurs de transcription aboutira vraisemblablement à la découverte de l'origine des leucodystrophies infantiles non caractérisées.

Dr. Larry S. Sherman (Oregon National Primate Research Center, Beaverton, OR, USA)

Le glycosaminoglycan hyaluronan (HA) s'accumule dans les lésions démyélinisées de patients avec une sclérose en plaques, avec une lésion de la moëlle épinière, chez les enfants avec une lésion périventriculaire de la substance blanche et pendant un vieillissement normal. Cette accumulation inhibe la prolifération des cellules de la myéline et bloque la remyélinisation. La dégradation de l'HA dans les cellules progénitrices de myéline favorise la maturation cellulaire.

Dr. Carlos Matute (Neurotek, Universidad del País Vasco, Leioa, Espagne)

Le glutamate peut-être toxique pour les cellules de la myéline. La stratégie est d'étudier les mécanismes menant à la mort cellulaire et à la démyélinisation liés aux changements en glutamate et leur signification en terme de pathologie.

Pr. David Attwell (Department of Physiology, University College, London, Royaume-Uni)

Les dommages induits par le glutamate au niveau des cellules de la myéline contribuent à des dysfonctionnements dans la leucomalacie périventriculaire, les lésions de la moëlle épinière, la sclérose en plaques et l'accident vasculaire cérébral. Les mécanismes moléculaires mettent en cause un nouveau récepteur NMDA qui peut être considéré comme une nouvelle cible thérapeutique pour prévenir la détérioration de la substance blanche dans une variété de pathologies. L'effet de la memantine, qui bloque les récepteurs NMDA dans les cellules de la myéline, est en train d'être testé.

**Session III:** *Maladie de la substance blanche chez le prématuré*

Modérateurs: Thierry Lacaze, Patrick Aubourg

Pr. Thierry Lacaze (Stollery Children's Hospital, Edmonton, Canada)

Le risque de développer une lésion du cerveau dépend de facteurs anténataux, le risque le plus important résidant chez les enfants nés de mères avec une infection intra-utérine. De nombreuses données suggèrent que cette infection et l'inflammation périnatale jouent un rôle crucial dans le développement de la lésion de la substance blanche. Très peu d'information est disponible quant à un lien potentiel entre l'infection/inflammation périnatale et l'occurrence de déficits cognitifs sans trouble moteur chez les enfants prématurés. L'imagerie par résonance magnétique est un outil sensible pour prédire les changements cognitifs.

Pr. Mary Rutherford (MRC Clinical Sciences Centre, Imperial College, London, Royaume-Uni)

Des études récentes ont montré que différentes anomalies dans la substance blanche ne sont pas détectées avec les techniques d'ultrasons de routine. Il est dorénavant possible d'utiliser la résonance magnétique pour évaluer le cerveau d'un prématuré. Deux aspects du cerveau malade ont été décrits: des lésions de la substance blanche avec une intensité du signal anormal et diffus et d'autres avec un aspect pointillé. Les travaux en cours ont pour but d'expliquer le pourquoi de ces nouveaux aspects du cerveau ainsi que leurs conséquences à court et long terme chez l'enfant.

Dr. Pierre Gressens (UMR 676 Inserm, Paris, France)

Les modèles animaux ont permis d'identifier certains facteurs cellulaires et moléculaires importants impliqués dans la maladie de la substance blanche chez le prématuré. Ces études ont également fourni des arguments expérimentaux en faveur de l'hypothèse des dommages induits par des attaques multiples et ont permis d'identifier des cibles potentielles pour une neuroprotection et des médicaments candidats.

#### **Session IV: Génétique & Thérapeutique des Leucodystrophies**

Modérateurs: Jutta Gärtner, Odile Boespflug-Tanguy

Dr. Danielle Pham-Dinh (INSERM U546, Paris, France)

La maladie d'Alexander est une pathologie neurodégénérative caractérisée par de larges agrégats cytoplasmiques dans les cellules de la myéline. Elle est causée par des mutations de la protéine GFAP (glial fibrillary acidic protein) et la protéine du principal filament intermédiaire. Les travaux dans un modèle cellulaire ont montré que l'agrégation des protéines est dynamique et réversible. Une approche thérapeutique utilisant la geldamycine est actuellement à l'étude.

Pr. Raphael Schiffmann (NIH, Bethesda, MD, USA)

Le syndrome de CACH (Childhood Ataxia with Central Hypomyelination pour ataxie infantile avec hypomyélinisation centrale), causé par des mutations du gène eIF2B, est une maladie dont le mécanisme reste méconnu. La myéline du système nerveux central est principalement touchée. Néanmoins, dans certains cas, une hypomyélinisation et un dommage des nerfs au niveau du système périphérique peuvent être observés. Les cellules de la myéline s'hypertrophient probablement à cause de l'accumulation des protéines de myéline et la mort cellulaire s'en suit. Les lésions secondaires des nerfs sont associées à la raréfaction de la substance blanche et à un déficit neurologique progressif. La stratégie thérapeutique vise à augmenter l'activité de la protéine eIF2B.

Dr. Elena Ambrosini (Istituto Superiore di Sanita, Rome, Italie)

La leucoencéphalopathie mégaencéphalique avec cystes subcorticaux ou MLC est une leucodystrophie spongiforme caractérisée par une substance blanche anormale présentant des cavités dans les gaines externes de la myéline. La recherche dans le domaine a permis d'identifier des mutations dans le gène MLC1. Il a également été observé que la protéine MLC1 est exprimée abondamment par les cellules de la myéline. Son rôle pathologique est pour le moment inconnu.

Pr. David Wenger (Jefferson Medical College, Philadelphia, PA, USA)

La maladie de Krabbe est due à un défaut de la galactocérébrosidase (GALC). Une accumulation de psychosine a pour conséquence la mort des cellules de la myéline. Le traitement actuel est la transplantation de moelle osseuse.

Chez l'animal, les travaux montrent que l'introduction du gène de la GALC, délivré à l'aide de vecteurs viraux dans les cerveaux malades de souris, permettent une amélioration de la myélinisation et une réduction de la quantité de psychosine.

Pr. Francesca Cambi (University of Kentucky, Lexington, KY, USA)

La maladie de Pelizaeus-Merzbacher est caractérisée par une surexpression du gène PLP et une accumulation en cholestérol. La stratégie thérapeutique pour cette maladie vise à réduire l'expression du gène PLP. La diminution du gène PLP a été réalisée avec succès dans un modèle cellulaire et certaines anomalies dans le métabolisme de cholestérol ont pu être corrigées.

Le 1<sup>er</sup> Congrès International de la Fondation de Recherche ELA et du Projet Myéline aura aidé les chercheurs à faire le point sur les avancées scientifiques des dernières années dans le domaine des leucodystrophies et de la réparation de la myéline et ceci grâce à des présentations scientifiques de très haute qualité. Ce rendez-vous aura aussi permis aux scientifiques présents d'initier des collaborations scientifiques avec d'autres équipes de recherche.