

2021-2022/01 Affinity Capillary Electrophoresis (ACE) method to highlight new drug candidates for the treatment of myotonic dystrophy type 1 (DM1)

Promoteur : HAMBYE Stéphanie
UMONS
av. Maistriau 19
7000 MONS

Budget : 20.000 EUR

La dystrophie myotonique de type 1 (DM1) ou maladie de Steinert, est l'une des maladies neuromusculaires les plus fréquentes chez l'adulte. Cette maladie multisystémique affecte principalement l'appareil musculaire des patients (affaiblissement musculaire (dystrophie) et défauts de relâchement musculaire (myotonie)) mais également d'autres organes (atteinte cardiaque, oculaire, respiratoire, ..). La DM1 est caractérisée par une mutation au niveau d'un gène où une séquence de trois bases (CTG) est répétée de façon anormale, menant à la production d'un ARN messager toxique avec un grand nombre de répétitions CUG. Ces répétitions piègent, entre autres, une protéine nécessaire à la maturation d'autres ARN messagers et induisent une synthèse de protéines anormales pour un muscle adulte. Cette pathologie incurable ne dispose pour l'instant d'aucun traitement. Une stratégie thérapeutique dans la recherche de candidats médicaments repose sur la capacité qu'ont certaines molécules à se lier aux répétitions CUG, et par conséquent à libérer la protéine séquestrée. Ceci permettrait potentiellement de restaurer une synthèse correcte des protéines par une maturation normale des ARN messagers impliqués, et d'améliorer les symptômes liés à la maladie.

Nous avons développé un test par électrophorèse capillaire permettant de tester rapidement des molécules et de mettre en évidence leur capacité à se lier à un ARN modèle fait de répétitions (CUG)_n. Grâce à ce test, plusieurs nouvelles molécules ont déjà été mises en évidence et sont évaluées plus spécifiquement dans la pathologie. Nous ambitionnons de tester de nouvelles bibliothèques de composés. Celles-ci sont issues de différents horizons (produits d'origine naturelle, synthèse organique ou polymérique).

2021-2022/02 Evaluation des troubles de la déglutition chez les patients neuromusculaires

Promoteur : Nicolas AUDAG
Cliniques universitaires Saint-Luc
av. Hippocrate 10
1200 BRUXELLES

Budget : 20.000 EUR

Les troubles de la déglutition (dysphagie) sont fréquents chez les patients atteints de maladie neuromusculaire. Ils peuvent apparaître tôt dans l'évolution de la maladie et entraîner de nombreuses complications pour l'alimentation, la respiration ou la qualité de vie du patient.

Malheureusement, la dysphagie est souvent sous-diagnostiquée et prise en charge tardivement car les signes liés à un trouble de la déglutition sont souvent ignorés par les patients et les soignants. Dans cette optique, une évaluation systématique de la déglutition contribue à une prise en charge rapide des problèmes et une diminution des risques de complications.

L'objectif de ce projet est de développer un outil d'évaluation (questionnaire), pour offrir aux thérapeutes qui s'occupent des patients neuromusculaires, un outil validé et adapté à la population belge qui sera facilement utilisable dans la pratique quotidienne pour dépister et évaluer les troubles de déglutition.

L'objectif final permettra de dépister les patients suivis dans les centres de références neuromusculaires et mettre en place une prise en charge adaptée des troubles de la déglutition dès qu'un problème est détecté.

2021-2022/03 Participation de la Belgique à une étude internationale Europe-États-Unis d'histoire naturelle de la myopathie némaline

Promoteur : Dr Laurent SERVAIS, CRNM Citadelle
CHU de Liège
1 bd du XII de Ligne
4000 LIEGE

Budget : **20.000 EUR** (10.000 EUR par année sur 2 ans)

Les myopathies à némaline (ou myopathie à bâtonnets) présentent un groupe hétérogène sur le plan clinique et génétique de myopathies congénitales de gravité variable. Elles constituent la deuxième cause de myopathie congénitale. Elles sont le plus souvent causées par des mutations des gènes ACTA1 et NEB mais de nombreux autres gènes bien plus rares peuvent également causer la maladie.

De nombreux développements pré-cliniques sont en cours mais nous n'avons aujourd'hui aucune bonne histoire naturelle prospective de cette maladie et donc aucune idée des meilleures mesures de suivi ou de la quantification du poids que représente cette maladie pour le patient, sa famille et la société. Cela compromet le développement clinique d'approches pré-cliniques prometteuses.

Dans ce contexte, nous avons organisé un workshop à l'ENMC pour mettre en place une étude d'histoire naturelle prospective visant à suivre pendant deux ans les patients atteints de myopathie à némaline dans plusieurs pays d'Europe, aux USA, au Canada et au Brésil.

Le but de ce projet est de mettre l'étude en place en Belgique afin de permettre aux patients belges de rejoindre ce projet international, de participer à une meilleure connaissance de leur maladie, et de ne pas laisser la Belgique à l'écart des développements cliniques ultérieurs.

Les patients seront suivis pendant 2 ans à raison d'une fois tous les 6 mois au moyen d'évaluation standardisées commune à tous les centres à travers le monde.

2019-2020/11 Modulation pharmacologique de l'autophagie comme traitement des neuropathies héréditaires

Promoteur : Vincent TIMMERMAN
University of Antwerp - CDE
Parking P4, Building V, Room 1.30
Universiteitsplein 1
2610 Antwerpen

Budget : 20.000 EUR

En 2004 notre équipe a découvert plusieurs mutations dans les gènes HSPB1 et HSPB8 liées à différents sous-types de la maladie de Charcot-Marie-Tooth, soulignant l'importance des petites protéines de 'heat-shock' (sHSP) dans les maladies neuromusculaires. Les protéines HSPB1 et HSPB8 semblent contribuer de manière similaire aux voies de la dégradation cellulaire et à la protéostase. Nos recherches indiquent que l'épuisement ou l'expression des sHSP mutant provoque des déficits de l'autophagie, par une altération de la protéine P62 qui joue un rôle importante dans la formation des phagosomes. Pour la première fois, nous avons identifié que l'autophagie est un mécanisme pathogénique commun à plusieurs gènes, pouvant représenter une cible potentielle pour des thérapies, qui font encore défaut pour les neuropathies périphériques. Notre objectif est de développer une stratégie thérapeutique capable de remédier aux déficits autophagiques observés dans les cellules mutantes HSPB1 et d'améliorer le phénotype neurodégénératif. De plus, nous souhaitons étendre notre approche aux autres sHSP (HSPB8), car les déficits autophagiques ont été identifiés comme une caractéristique commune à ces deux protéines. En outre, notre objectif est de mieux comprendre l'effet moléculaire des protéines HSPB1 et HSPB8 mutant sur l'autophagie, et de découvrir un médicament candidat qui pourrait moduler cette voie cellulaire essentielle et délicate dans les nerf périphériques et les muscles.

2019-2020/07 Exploring the therapeutic potential of ready to use anti-NFAT5 nanobodies in cell culture models of idiopathic inflammatory myopathies and Duchenne muscular dystrophy, part 2: "In vitro trials of our anti-NFAT5 nanobodies"

Promoteur : Dr Sandrine HERBELET
Ugent
C. Heymanslaan 10
9000 GENT

Budget : 20.000 EUR

La Maladie de Duchenne (MD) est une maladie des muscles liée à la mutation du gène de la dystrophine. Cette protéine est essentielle pour l'anatomie et le fonctionnement normal du muscle. Les Myopathies Inflammatoires Idiopathiques (MII) sont elles, au contraire, dues au mal fonctionnement du système immunitaire, aussi désignées sous le nom de maladies auto-immunitaires. Les MII les plus connues étant la dermatomyosite (DM), la polymyosite (PM) et la myosite à inclusion

(MAI). Grâce aux projets sélectionnés par l'ABMM en 2013 et 2017, nous avons découvert que la protéine nommée "nuclear factor of activated T-cells 5" (NFAT5), essentielle à la formation des myofibres, forme des agrégats dans des coupes musculaires de patients atteints de MD et MII, ainsi que dans des cellules musculaires cultivées en laboratoire sous des conditions similaires à celles liées aux différentes maladies. De plus, le traitement par la cortisone donne des effets similaires et ralentit la croissance de fibroblastes sains et issus de patients atteints de DMD. Les fibroblastes forment le tissu cicatriciel et néfaste dans ces maladies. Dans ce projet, nous allons nous pencher sur le rôle que peuvent jouer les nanobodies que nous possédons dans notre laboratoire (anticorps produits par la famille des camélidés et obtenus en 2019 grâce à la bourse de l'ABMM 2017-2018) afin d'imiter les effets de la cortisone, mais sans les effets secondaires. En effet, tant bien dans la maladie de DM que les MII, la régénération de myofibres est prépondérante ainsi que la formation de tissu cicatriciel fibreux produit par les fibroblastes. Comme les nanobodies sont plus petits que les anticorps humains, ils ont la possibilité d'entrer dans les cellules. Nous opterons pour un nanobody anti-NFAT5 qui puisse se fixer sur la protéine NFAT et que nous pouvons manipuler de façon à ce que NFAT5 reste dans le cytoplasme et ne puisse pas induire la prolifération de fibroblastes. D'autre-part, nous souhaitons manipuler les nanobodies à ce que la NFAT5 entre dans le nucleus de myoblastes inflammés et continuent à pousser. Ainsi, nous pourrions jouer à deux niveaux: augmenter la pousse des myoblastes et ralentir celle des fibroblastes. Cette étude devrait nous permettre d'évaluer à l'échelle de l'expérimentation en laboratoire la valeur des nanobodies en tant que stratégie thérapeutique expérimentale. Si tout fonctionne comme prévu, nous commencerions à réfléchir à des tests dans des souris qui sont atteintes de MII ou de DMD.

2019-2020/13 DMPK promoter silencing by CRISPRi as a new therapeutic strategy in myotonic dystrophy type 1

Promoteur : Florent PORQUET
ULG
Sart-Tilman, bât. B23
4000 LIEGE

Budget : 20.000 EUR

Les maladies rares sont caractérisées par un faible nombre d'individus touchés avec un seuil d'un malade pour 2000 individus. Cette catégorie de maladies regroupe des pathologies telles que la dystrophie myotonique de type 1 (DM1), également appelée maladie de Steinert. Malgré sa relative rareté, la DM1 fait partie des dystrophies musculaires la plus fréquemment rencontrée avec une proportion moyenne d'un malade pour 8000 individus, soit près d'un million d'individus touchés à travers le monde de tous âges et de tous sexes.

La DM1 se caractérise par d'importants handicaps physiques et mentaux qui peuvent aboutir au décès du malade. Ces différents symptômes neuromusculaires affectent donc grandement la qualité de vie des patients et de leur entourage.

Malheureusement, seul des traitements symptomatiques sont réalisés afin de tenter d'atténuer les effets cliniques. En conséquence, notre équipe pluridisciplinaire de chercheurs issue des laboratoires de neurophysiologie et d'épigénétique du GIGA (Grappe Interdisciplinaire de Génoprotéomique Appliquée) de l'Université de Liège développe une nouvelle approche thérapeutique encore jamais testée dans le cadre de la DM1.

En effet, notre stratégie consiste à utiliser une molécule guide (nommée CRISPRi) dérivée de l'application révolutionnaire du système bactérien « CRISPR/Cas9 ». Nous utilisons cette molécule guide dans le but d'empêcher la production du défaut moléculaire responsable de la DM1. Actuellement, parmi les différentes stratégies déjà testées par d'autres équipes, notre approche est la seule à permettre à la fois une action efficace, durable et hautement spécifique. Effectivement, cette puissante inhibition du défaut moléculaire associée à l'utilisation de cette molécule guide devrait réduire drastiquement les symptômes de la DM1. De plus, la haute spécificité de la molécule guide devrait limiter au maximum de potentiels effets secondaires indésirables. Finalement, la molécule guide sera véhiculée par thérapie génique permettant un traitement unique et définitif. Globalement, ces différentes caractéristiques devraient sensiblement améliorer la qualité de vie des malades et de leur entourage.

Actuellement, notre équipe a déjà montré que le défaut moléculaire responsable de la DM1 pouvait être efficacement éliminé par la molécule guide dans des cellules musculaires de patient DM1. Enfin, notre stratégie sera validée lors d'études précliniques. Dans l'hypothèse où ces résultats seraient positifs, les études cliniques sur les malades pourront alors être lancées.

2019-2020/20 Etude de protéines partenaires de DUX4/4c dans la pathologie musculaire facio-scapulo-humérale (FSHD) pour définir de nouvelles cibles thérapeutiques

Promoteur : Fédérique COPPEE
UMONS
Avenue du Champ de Mars 6
7000 MONS

Budget : 20.000 EUR

La Dystrophie Facio-Scapulo-Humérale (FSHD) est l'une des dystrophies musculaires les plus fréquentes pour laquelle il n'existe aucun traitement curatif. La production anormale de la protéine DUX4 en est la cause et provoque la mort des cellules du muscle squelettique. DUX4c, une protéine très semblable à DUX4, est produite dans les muscles sains, mais surproduite dans les muscles FSHD où elle pourrait aussi jouer un rôle. Cependant, la compréhension des mécanismes moléculaires sous-jacents aux fonctions normales et pathologiques de ces protéines reste incomplète. Afin de mieux les définir, nous avons étudié et identifié de nombreuses protéines interagissant avec DUX4. La plupart sont retrouvées comme partenaire de DUX4c. Dès lors, la production pathologique de DUX4 (de même que des taux importants de DUX4c) pourrait interférer avec la fonction normale de DUX4c.

Grâce à notre collaboration récente avec le Prof. Kalisman (HUJI, Israël), nous avons pu mettre en évidence le partenaire principal de DUX4 et DUX4c (interaction directe): la protéine C1qBP. Cette protéine est dite « multifonctionnelle » car elle remplit de nombreuses fonctions (dans différents compartiments cellulaires), celles-ci étant impactées dans la FSHD. Des dysfonctions de C1qBP sont reportées dans diverses maladies, notamment des maladies liées à des perturbation du métabolisme mitochondrial, çàd l'énergie des cellules. Le déficit de certaines activités mitochondriales et la présence de mitochondrie anormales ont été trouvés dans les muscles FSHD mais les mécanismes moléculaires non identifiés. L'interaction de DUX4 et/ou DUX4c avec C1qBP pourrait être impliqué dans ces mécanismes pathologiques.

Nous proposons dès lors de mieux définir les rôles physiologiques de C1qBP dans les muscles squelettiques humains car aucune étude ne les a mis en évidence dans ce tissu. L'étude en parallèle des muscles FSHD nous permettra de définir si l'expression, la localisation, les partenaires et certaines fonctions spécifiques de C1qBP sont altérées par son interaction avec DUX4 ou DUX4c. Notre projet a pour but de mettre en exergue de nouvelles voies pathologiques. Celles-ci permettront de développer de nouveaux axes thérapeutiques pour la FSHD, voire pour d'autres pathologies liées à des problèmes énergétiques (tels d'autres pathologies musculaires).

2019-2020/12 Identification of therapies targeting lipid metabolism & myelination for Charcot-Marie-Tooth disease type 1A using patient derived Schwann cells

Prof. Dr. Ludo VAN DEN BOSCH
Campus Gasthuisberg, O&N4 PB 912
Herestraat 49
B-3000 Leuven

Budget : 20.000 EUR

La maladie de Charcot-Marie-Tooth (CMT) est une maladies neurologiques héréditaire parmi les plus fréquentes. Les patients souffrent de faiblesse musculaire progressive dans les extrémités de leurs membres. A ce jour, il n'y a pas de traitement curatif ou efficace. La CMT est généralement subdivisée en deux groupes (bien que d'autre groupes existent) connus sous le nom CMT1 et CMT2. CMT1 est une forme démyélinisante de CMT, tandis que CMT2 est une forme ou l'axone lui-même est atteint. CMT1A est la forme de CMT la plus fréquente, et représente plus de 50% des patients et est causée par la surexpression du gène PMP22 (peripheral myelin protein 22). PMP22 est principalement exprimée par les cellules de Schwann, qui sont les cellules myélinisantes du système nerveux périphérique. Les cellules de Schwann jouent un rôle essentiel dans la protection, l'isolation et l'amélioration de la conduction des signaux dans l'axone. De plus, il est connu que les cellules de Schwann dysfonctionnelles de CMT1A peuvent altérer la myélinisation et des études récentes sur des modèles de rongeurs ont montré que le métabolisme des lipides est perturbé dans les cellules de CMT1A Schwann.

Récemment, nous avons développé un nouveau protocole pour différencier les cellules souches pluripotentes induites des cellules de Schwann (iPS-SC) (non publié). De plus, nous avons également caractérisé les iPS-SC dérivées de patients CMT1A humains et avons trouvé que le métabolisme du cholestérol et des lipides était régulé négativement. Le projet en cours vise à identifier un certain nombre de composés susceptibles de stimuler le métabolisme des lipides et la myélinisation de la CMT1A à l'aide de tests de dépistage en monoculture et en co-culture dérivés d'un patient. Le premier test sera un test à haut débit utilisant la production ciblée de cholestérol en monoculture de CMT1A par rapport à ses iPS-SC de contrôle isogéniques. Les composés de plomb qui stimulent la production de cholestérol seront validés par une spectrométrie de masse à base lipidomique identifiant les profils lipidiques membranaires des iPS-SC CMT1A par rapport à ses monocultures de contrôle isogénique. Enfin, en utilisant un système de co-culture in vitro de iPS-SC et de motoneurones (iPS-MN) développé dans notre laboratoire (non publié), nous évaluerons les composés principaux sur l'effet de la myélinisation dans ce test de co-culture spécifique au patient. De plus, nous utiliserons les co-cultures isogen-CMT1A iPS-SC et iPS-MN comme témoin.

Dans l'ensemble, les résultats de cette recherche indiqueront des thérapies potentielles pour le CMT1A qui ont été fonctionnellement testées sur des cellules de Schwann dérivées de patients humains, ce qui pourrait permettre une adaptation plus rapide et plus efficace de la thérapie chez les patients.

2019-2020/16 Characterization of HINT1 knockout Drosophila model for peripheral neuropathy

Promoteur : PhD Peeters KRISTIEN
University of Antwerp - CDE
Universiteitsplein 1
BE-2610 Antwerpen

Budget : 20.000 EUR

En 2012, notre équipe a rapporté que les mutations du gène HINT1 sont une cause fréquente de la maladie de Charcot-Marie-Tooth (CMT), la plus commune des neuropathies périphériques. HINT1 est une enzyme avec un substrat cellulaire inconnu et les mutations causant CMT abolissent son activité. Jusqu'à présent, le rôle physiologique de HINT1 dans les nerfs périphériques et son lien avec la pathologie restent incompris. De ce fait, je propose de modéliser chez la Drosophile la CMT liée à HINT1 pour en récapituler la physiopathologie. L'étude approfondie de ce modèle fournira des informations uniques sur les mécanismes cellulaires sous-jacents la maladie. Enfin, je testerai des médicaments candidats sur ce nouveau modèle, constituant ainsi un motif pour le développement d'une thérapie future.

2019-2020/01 Evaluation du potentiel thérapeutique de l'ectoïne dans un modèle murin pour la dystrophie musculaire de Duchenne (DMD)

Promoteur : Caroline MERCKX
Neuromuscular Reference Center & Department of Neurology
Laboratory for Neuropathology - Route 1484
Prof. Dr. Jan DE BLEECKER
UZ 10K12E
Ghent University
Corneel Heymanslaan 10
9000 GHENT

Budget : 20.000 EUR

La dystrophie musculaire de Duchenne (DMD) est une maladie génétique provoquant une dégénérescence et une faiblesse musculaire progressive. Les glucocorticoïdes (GC) sont le traitement de premier choix pour les patients DMD. Les GC ont été capables de ralentir la progression de la maladie et d'améliorer la force musculaire.

Malheureusement, l'utilisation chronique de GC est associée à des effets secondaires. Donc la recherche de thérapies alternatives qui ralentissent l'affaiblissement des muscles sans effets indésirables se poursuit. Grâce aux caractéristiques anti-inflammatoires et l'effet additif entre osmolytes et GC, on accorde de plus en plus d'attention au potentiel thérapeutique des osmolytes dans le cadre de DMD. La taurine, un osmolyte endogène, est capable d'améliorer la pathologie musculaire (inflammation, nécrose, forces musculaires) dans un modèle murin de DMD (la souris mdx). Cependant, cet effet peut être transitoire, car les osmolytes endogènes sont strictement réglementés par l'organisme et le traitement chronique n'atteint pas une augmentation permanente de la taurine. L'ectoïne, un osmolyte ectopique synthétisé par des bactéries halophiles, pourrait être un alternatif pour la taurine. Semblable à la taurine, l'ectoïne possède des caractéristiques anti-inflammatoires. Néanmoins, l'ectoïne n'est pas produite par le corps humain et pourrait être moins affectée par les mécanismes compensatoires du métabolisme. Le but du projet est d'évaluer l'effet de l'ectoïne sur des souris mdx en termes d'inflammation, de nécrose et de force musculaire, d'inflammation. Deuxièmement, nous étudierons la combinaison d'ectoïne et GC, car les osmolytes pourraient présenter des effets additifs ou atténuer les effets secondaires liés à la GC. Globalement, nous sommes convaincus que les actions anti-inflammatoires de l'ectoïne (1), les effets additifs probables d'ectoïne et GC (2) et la possibilité que l'ectoïne soit moins affectée par les mécanismes compensatoires du métabolisme (3) valent la peine d'étudier les effets bénéfiques possibles d'ectoïne dans un modèle murin pour la DMD.

2019-2020/17 CRISPR-Cas9 mediated correction and profiling of the first iPSC derived neuronal model of YARS-related CMT

Promoteur : Dr. Dr. Maria-Luise PETROVIC-ERFURTH
University of Antwerp - CDE
Universiteitsplein 1
BE-2610 Antwerpen

Budget : 20.000 EUR

Les aminoacyl-ARNt synthétases (ARS) sont la famille de protéines la plus représentée dans la maladie de Charcot-Marie-Tooth (CMT), la forme la plus répandue des neuropathies périphériques héréditaires. Les patients éprouvent des difficultés à marcher et développent des pertes sensorielles les rendant handicapés. La maladie de CMT est une pathologie progressive et incurable à ce jour. Les ARS sont des enzymes essentielles indispensable à la biosynthèse des protéines. Cependant, dans cette maladie neurodégénérative, un mécanisme cellulaire inconnu commun semble responsable. Nous avons établi des modèles de Drosophiles pour étudier la maladie de CMT causée par des mutations dans les gènes de la tyrosyl- et de la glycy-ARNt synthétases (YARS et GARS). Tout comme les patients, ces modèles in vivo présentent des symptômes caractéristiques de cette neuropathie tel qu'une déficience motrice progressive. Des résultats préliminaires utilisant ces modèles de Drosophiles suggèrent qu'un déséquilibre dans la signalisation par phosphorylation pourrait être la cause de la maladie de CMT. Plus particulièrement dans le cadre de mon projet financé par FWO, j'ai identifié une voie régulée par les kinases WNK capable de soulager les symptômes. Dans cette étude je propose donc de continuer ces découvertes passionnantes dans un modèle de vertébré : Je suis actuellement en train d'établir des motoneurons dérivés de cellules souches pluripotentes induites provenant de patients YARS-CMT. Dans le cadre de cette étude, je propose de corriger une mutation ponctuelle YARS-CMT usant de la technologie CRISPR-Cas9.

Ensuite, je comparerai de manière standard les cellules dérivées des patients et celles qui ont été « corrigées ». En outre, j'évaluerai également leur profil de phosphorylation différentielle. Dans le futur, j'intégrerai ces signatures de phosphorylation et je les compléterai avec les découvertes génétiques et protéomiques de mes recherches précédentes. Cela permettra de mettre en lumière les mécanismes cellulaires affectés dans la maladie de CMT afin d'identifier les meilleures cibles moléculaires pour de futures thérapies.

2019-2020/03 Les inhibiteurs de l'inflammasome comme traitement des dystrophies musculaires

Promoteur : Nicolas DUBUISSON
UCL

Budget : 20.000 EUR

La Dystrophie Musculaire de Duchenne (DMD) est la plus fréquente des myopathies

héréditaires et une des plus invalidantes. Bien elle soit causée par des mutations du gène codant pour dystrophine, d'autres facteurs tels la sévérité de l'inflammation et la perte des capacités de régénération des cellules souches accélèrent l'évolution de la maladie.

L'adiponectine (ApN), est une hormone qui exerce de puissants effets anti-inflammatoires sur divers tissus, dont le muscle squelettique. Nous avons ainsi montré qu'elle inhibait l'inflammation et les lésions musculaires tout en améliorant la force et la myogenèse dans un modèle de souris de DMD. Cette protection s'expliquait en partie par l'inhibition du complexe inflammasome NLRP3, un acteur crucial du processus inflammatoire.

L'ApN est une protéine complexe, dont la production n'est pas aisée et qui doit être injectée pour être efficace. Récemment, des inhibiteurs spécifiques et puissants de NLRP3 ont été identifiés, comme la molécule MCC950 ou le β -hydroxybutyrate.

OBJECTIFS

Nous souhaitons évaluer, in vivo et vitro, les perspectives thérapeutiques qu'offrent ces inhibiteurs de l'inflammasome dans le cadre de dystrophies musculaires et de myopathies inflammatoires auto-immunes ou idiopathiques.

LE PROJET

Sera conduit selon 3 axes

- Tester les effets bénéfiques potentiels des inhibiteurs de l'inflammasome chez un type de souris qui est un modèle de DMD
- Rechercher si cet effet protecteur s'étend d'autres modèles murins de dystrophies musculaires ou de myopathies inflammatoires
- Transposer certaines de ces données chez l'homme

CONCLUSION

Nos résultats pourraient ouvrir de nouvelles perspectives thérapeutiques dans la dystrophie musculaire.

2019-2020/05 "AdipoRon, a new therapeutic prospect for Duchenne muscular dystrophy"

Promoteur : Michel ABOU-SAMRA PhD
UCL
avenue Hippocrate 55
1200 BRUXELLES

Budget : 20.000 EUR

La dystrophie musculaire de Duchenne (DMD) est la myopathie humaine héréditaire la plus fréquente. Alors que la déficience en dystrophine en est la cause primaire, la réponse inflammatoire y joue un rôle aggravant.

L'adiponectine (ApN) est une hormone sécrétée principalement par le tissu adipeux. Un de ses principaux tissus-cibles est le muscle. L'ApN y exerce des effets métaboliques et anti-inflammatoires. Des études antérieures de notre labo ont montré que l'ApN freine le développement de la myopathie chez la souris mdx (un modèle murin de DMD). Par contre, l'ApN est une protéine complexe qu'il n'est pas aisé de produire et qui, comme toutes les protéines, doit être injectée.

L'AdipoRon, un agoniste du récepteur à l'ApN, est une petite molécule qui est peut-être facilement synthétisée et administrée par voie orale. A ce jour, cette molécule a été testée uniquement dans le cadre du syndrome métabolique chez des souris traitées pendant un court laps de temps. Nous avons récemment observé qu'un long traitement oral de deux mois avec de l'AdipoRon exerce plusieurs effets bénéfiques et protecteurs sur le muscle squelettique dystrophique.

Nous souhaitons investiguer plus en profondeur ces effets bénéfiques de l'AdipoRon dans la DMD et déchiffrer tous les mécanismes d'action et les facteurs impliqués. Ceci sera réalisé chez des souris dystrophiques traitées oralement pendant deux mois avec cette molécule ainsi que chez des myotubes humains de sujets sains ou atteints de la maladie.

Nous souhaitons aussi étudier le rôle bénéfique potentiel de l'AdipoRon sur le muscle cardiaque. Le cœur étant le muscle le plus affecté par la maladie et la principale cause de mortalité chez les patients DMD.

Nos résultats pourraient ouvrir de nouvelles perspectives thérapeutiques dans la dystrophie musculaire

2019-2020/06 Clinical Outcome Study in anoctamin-5-related limb-girdle muscular dystrophy (LGMD-R12): Two years of natural history data for clinical trial readiness.

Promoteur : prof. dr. Kristl CLAEYS
KU Leuven

Budget : 20.000 EUR

Les dystrophies musculaires des ceintures (LGMDs) forment un groupe hétérogène de maladies rares, génétiques et évolutifs, caractérisés par une faiblesse et une atrophie des muscles principalement de la ceinture pelvienne et des épaules. Le sous-type autosomique récessif LGMD-R12 est causé par deux mutations du gène codant pour l'anoctamine-5 (ANO5). La LGMD-R12 est une des sous-formes les plus fréquentes en Belgique. À ce jour, les pathomécanismes des LGMD ne sont pas bien compris et les traitements curatifs n'existent pas. En outre, dans la LGMD-R12 les données d'histoire naturelle font défaut et les mesures de résultats cliniques n'ont pas été étudiées en détail. Les études d'histoire naturelle sont essentielles pour comprendre l'évolution progressive de la maladie et identifier les mesures de résultats appropriées pouvant être utilisées dans les prochains essais thérapeutiques cliniques. Actuellement, de nouveaux traitements, en particulier la thérapie génique, sont en cours de développement (préclinique) pour plusieurs LGMD, dont LGMD-

R12. Dans ce projet, nous souhaitons réaliser une étude sur les mesures de résultats cliniques et les données sur l'histoire naturelle chez les patients atteints de LGMD-R12, afin d'être prêts pour des futurs essais thérapeutiques cliniques. Nous prévoyons d'étudier la progression de la substitution graisseuse musculaire par des séquences d'imagerie résonance magnétique (IRM) quantitatives (séquences de Dixon à trois points) et de corrélérer ces résultats avec des données cliniques (plusieurs mesures de force standardisées), de manière longitudinale (à l'inclusion T0, à 12 mois T1, et à 24 mois T2), chez les patients LGMD-R12 (n=29) et chez les contrôles (n=29), pour une durée d'étude de deux ans.

2019-2020/19 Etude du cross-talk DUX4-HIF1 α et de ses conséquences métaboliques sur le muscle FSHD

Promoteur : Dr. Alexandra TASSIN Ph.D
UMONS
Avenue du Champ de Mars 6
7000 MONS

Budget : 20.000 EUR

La dystrophie facio-scapulo-humérale (FSHD) est une myopathie d'origine génétique qui est actuellement toujours incurable. Elle évolue, comme son nom l'indique, du haut vers le bas du corps. En progressant, cette pathologie devient très invalidante puisqu'elle atteindra les muscles abdominaux et des jambes, ce qui provoquera une difficulté à la marche conduisant à l'utilisation d'un fauteuil roulant.

Le gène à l'origine de la maladie a été identifié, il s'agit du gène DUX4. Normalement activé durant l'embryogenèse, sa réactivation inappropriée dans le muscle adulte est à la base de la pathologie. Cependant, les mécanismes par lesquels l'expression de ce gène mène à la faiblesse musculaire sont toujours inconnus. Différents projets sont actuellement menés au laboratoire afin d'identifier les acteurs moléculaires critiques de la pathologie ainsi que les mécanismes physiopathologiques impliqués et ce, en vue de dégager de nouvelles pistes thérapeutiques.

L'analyse du réseau moléculaire du muscle FSHD réalisé par nos collaborateurs au King's College de Londres (C. Banerji, P. Zammit) a permis de mettre en évidence une activation anormale des gènes de réponse à l'hypoxie (manque d'oxygène). Ces gènes sont normalement activés en cas de déséquilibre entre les apports et les besoins en oxygène. Ce déséquilibre induit l'activation du facteur HIF1 α , un régulateur clef de la réponse à l'hypoxie. Notre projet vise à mieux comprendre les causes de l'activation de HIF1 α dans la FSHD, le lien avec DUX4, ainsi que les conséquences de son activation inappropriée dans le muscle FSHD.

2019-2020/09 Holter du mouvement chez les patients présentant une sclérose latérale amyotrophique Etude Acti-SLA

Promoteur : Margaux POLEUR
CHR Liège
boulevard du 12ème de Ligne 1
4000 LIEGE

Budget : 20.000 EUR

La sclérose latérale amyotrophique (SLA) est une pathologie neurodégénérative au pronostic sombre puisqu'elle engendre inexorablement le décès et ce, malgré les efforts fournis dans le but de trouver un traitement permettant de ralentir l'évolution de la maladie. Il s'agit d'une maladie dont la complexité rend difficile l'appréciation de la maladie dans sa globalité et l'évaluation clinique des patients. A l'heure actuelle, aucun marqueur n'a encore émergé en tant qu'outil validé pour le développement de thérapeutique.

L'échec de la recherche de nouvelles thérapeutiques a, en partie, été imputé à de nombreux défauts dans les développements et les essais cliniques précédemment réalisés. Parmi ceux-ci, l'insensibilité des biomarqueurs et le délai diagnostic comptent parmi les principaux facteurs qui entravent le développement d'un traitement de la SLA.

Pour pallier, à ces difficultés, nous proposons la réalisation d'une étude en vue de mettre au point un outil de suivi fiable et sensible au changement pour évaluer les patients atteints d'une SLA. L'ActiMyo® peut aussi bien enregistrer les mouvements de patients ambulants (marche, trajectoire du pas...), que les mouvements des membres supérieurs d'un patient en fauteuil roulant. Ce faisant, nous espérons mettre en évidence des paramètres adaptés à la pathologie et significatifs selon les besoins des études cliniques.

2019/2020 - 21 Deficient metabolic adaptation of glial cells during amyotrophic lateral sclerosis

Pr Emmanuel Hermans
Group of Neuropharmacology, Institute of Neuroscience IoNS
Université Catholique de Louvain (UCLouvain 54.10)
Avenue Hippocrate 54
B-1200 Brussels

Budget : 20.000 EUR

Etude de la perte de la plasticité métabolique des astrocytes dans la sclérose latérale amyotrophique :

La fonte musculaire et la perte de poids des patients atteints de la sclérose latérale amyotrophique (maladie de Charcot) sont l'une des facettes les plus visibles d'un

dysfonctionnement métabolique important qui s'installe au cours de la maladie. Un tel dysfonctionnement s'opère aussi au sein du système nerveux central et bien que moins visible, il constitue une atteinte grave à son fonctionnement. Le cerveau qui représente 2% du poids corporel consomme à lui seul près de 20% de l'énergie de notre organisme et une insuffisance métabolique entraîne des conséquences dramatiques allant jusqu'à la mort des neurones. Les neurones sont des cellules fragiles, mais particulièrement protégées et soutenues par un réseau de cellules gliales et en particulier par les astrocytes. Ces cellules montrent une formidable capacité d'adaptation aux conditions environnementales (par exemple lors d'une diminution de l'apport de glucose). Dans des conditions délétères, les astrocytes modifient leur activité afin de protéger les neurones et éviter qu'ils ne soient eux-mêmes affectés. Alors que les dysfonctionnements métaboliques au cours de la sclérose latérale amyotrophique ont déjà été étudiés dans les neurones, nous souhaitons étudier spécifiquement ces atteintes dans les astrocytes. Notre hypothèse est que chez les patients, les astrocytes perdent leur capacité à s'adapter aux variations de l'environnement et ce faisant, ils ne parviennent plus à protéger les neurones.

Les travaux envisagés dans ce nouveau projet visent à examiner l'activité métabolique des astrocytes isolés au départ d'une lignée de rongeurs développant la neuropathie. Ces cellules seront exposées à divers stress et leur profil sera comparé à celui de cellules issues de rongeur sains. Les résultats obtenus préciseront l'utilité de poursuivre des recherches dans cet axe pour définir des approches thérapeutiques futures de cette maladie neuromusculaire. Une attention particulière sera apportée à l'activité de l'enzyme dénommée AMP kinase qui joue un rôle clef dans le contrôle des activités métaboliques des cellules.

2019-2020/15 Démêler les spectrinopathies neuromusculaires par les corrélations génotype-phénotype de SPTAN1

Promoteur : Prof. Dr. Jonathan BAETS
University of Antwerp - CDE
Universiteitsplein 1
BE-2610 Antwerpen

Budget : 20.000 EUR

SPTAN1 (alpha-II-spectrine) joue un rôle essentiel dans le développement et l'homéostasie neuronal, car il s'agit du seul sous-type de spectrine alpha présent dans le système nerveux. Les mutations dans SPTAN1 étaient initialement associées à un spectre de phénotypes d'épilepsie. Cependant, des études récentes ont montré qu'une large diversité de phénotypes neurologiques, notamment les neuropathies motrices héréditaires, le paraplégie spastique héréditaire et éventuellement l'ataxie, peut être attribué aux mutations dans SPTAN1. À l'heure actuelle, il n'existe aucune idée précise du mécanisme pathogénique sous-jacent en jeu pour chacun des phénotypes ni de l'existence d'autres modificateurs en jeu qui influent sur cette hétérogénéité clinique. En tant que tel, ce projet vise à collecter un grand nombre de patients porteurs de mutations SPTAN1 et de phénotypes variés afin de démêler les

mécanismes communs et spécifiques des maladies associées à SPTAN1. Plus spécifiquement, une nouvelle analyse des données de WES / WGS disponibles dans le cadre de collaborations internationales sera réalisée afin de créer un catalogue SPTAN1 représentatif et uniforme. En fin de compte, des lignées cellulaires iPSC dérivées du patient seront générées dans l'espoir de découvrir les mécanismes complexes sous-jacents à l'hétérogénéité phénotypique. L'analyse bioinformatique, statistique et histologique du catalogue SPTAN1 permettra de mieux comprendre les différentes corrélations génotype-phénotype, ce qui sera très utile pour déterminer les mutations à modéliser au mieux dans des lignées cellulaires iPSC dérivées du patients.

2019-2020/04 Les processus inflammatoires dirigés par HSP70 dans la dystrophie musculaire de Duchenne: Les rôles du dirigeant MyD88 et de l'expression ultérieure des effecteurs solubles aux premiers stades de la maladie dans le modèle murin mdx.

Promoteur : Boel DE PAEPE
Ghent University
Neuromuscular Reference Center & Department of Neurology Laboratory for
Neuropathology – Route 1484
prof. dr. Jan De Bleecker
UZ 10K12E
Corneel Heymanslaan 10
9000 Ghent

Budget : 20.000 EUR

La dystrophie musculaire de Duchenne (DMD) est caractérisée par une faiblesse musculaire progressive due à une dégénérescence des muscles squelettiques, lisses et cardiaques. La maladie est liée à une anomalie du gène DMD, responsable de la production d'une protéine impliquée dans le soutien de la surface du fibre musculaire. L'absence complète de protéine fonctionnelle provoque des dommages des tissus musculaires. Les fibres s'abiment à chaque contraction, les cellules souches musculaires se débordent en essayent de régénérer le tissu lésé. Suite aux dégâts des muscles squelettiques, et dans le but de maintenir un fonctionnement correct, le tissu s'efforce de maintenir l'équilibre cellulaire en orchestrant une restitution des fonctions protéiniques perdues. Dans ces cas-là, les protéines appelées chaperons assistent d'autres protéines, aidant leur repliement correct et réorganisant l'environnement intracellulaire. Les protéines de choc thermique de la famille 70kD (HSP70), en particulier, sont des régulateurs importants. Différentes interactions existent entre ces voies protecteurs et les voies inflammatoires, dont la nature exacte est encore mal connue. Grace au projet-ci, nous enquêterons sur le rôle des processus inflammatoires qui sont dirigés par HSP70, transmis par MyD88, et exécutés par les cytokines solubles, dans la maladie de Duchenne. L'objectif est la caractérisation plus approfondie des différentes voies de signalisation moléculaires qui organisent la mesure, la durée et les cibles de l'inflammation chronique dans les muscles. Nous proposons d'évaluer ce mécanisme dans le modèle animal standard, la souris mdx, un modèle spontané de DMD. Pour avantage, ce modèle permet de

développer de nouvelles approches thérapeutiques précliniques, soient des étapes indispensables au développement de futurs médicaments. Dans le cadre de ce projet, la stimulation des HSP70 avec l'agent pharmaceutique BGP-15 sera investiguée, pesant les effets potentiellement bénéficiaires à la récupération des tissus musculaires.

Autorisation est donné de publier ce texte de vulgarisation, ainsi que le résumé graphique suivant

2017-2018/01 'CRISPR-STEINERT': In vivo CRISPR/Cas9-mediated correction of triplet nucleotide repeat expansion in myotonic dystrophy

Promoteur : Pr Dr Thierry VANDENDRIESSCHE
Free University of Brussels (VUB)
Faculty of Medicine & Pharmacy
Director - Department of Gene Therapy & Regenerative Medicine
Laarbeeklaan 103, Building D, room 365
Brussels Health Campus, B-1090 Jette, Belgium

Budget : 20.000 EUR

La dystrophie myotonique de type1 (DM1), appelée aussi maladie de Steinert ou myopathie de Steinert, est la plus fréquente des maladies neuromusculaires chez l'adulte. La prévalence de la maladie est de 1 sur 20 000 à 1 sur 25 000. C'est une maladie génétique héréditaire, transmise de génération en génération par un parent porteur. En général elle s'aggrave à chaque génération (phénomène dit « d'anticipation ») : apparition de plus en plus précoce, symptômes plus nombreux et plus importants. Comme toutes les myopathies, la maladie de Steinert se caractérise par des atteintes des muscles (affaiblissement des muscles appelé « dystrophie », troubles du tonus musculaire appelés « myotonie »). Le gène responsable de la maladie de Steinert possède une région dans laquelle une séquence de trois bases (CTG) est répétée plusieurs fois. Le gène anormal (muté) comporte une augmentation (expansion) du nombre de ces répétitions. C'est ainsi que le triplet CTG est répété de 50 à plus de 3000. fois chez la personne malade, alors qu'il ne l'est que de 5 à 37 fois chez le sujet sain. Malheureusement, il n'existe actuellement aucun traitement curatif ou efficace. Le but du projet «CRISPR-STEINERT» consiste à développer une plate-forme de thérapie génique spécifique et innovante qui permettra d'éliminer la séquence répétée ("triplet CTG repeat") dans un modèle de souris pré-clinique DM1. Pour accomplir cette tâche, nous allons employer des "ciseaux moléculaires" à base du système CRISPR/Cas9. En fin de compte, ce projet «CRISPR-STEINERT» pourrait contribuer aux développements de nouvelles pistes thérapeutiques pour traiter la maladie de Steinert

2017-2018/02 Etude du rôle de MAGED2 dans la différenciation myogénique et la régénération musculaire

Promoteur : Pr Olivier DE BACKER, Axelle NOLMANS PhD
Unité de Recherche en Physiologie Moléculaire (URPHYM)
Faculté de Médecine
Université de Namur
61, rue de Bruxelles
5000 NAMUR

Budget : 20.000 EUR

Au cours du développement de l'embryon et du fœtus, les cellules à l'origine des muscles prolifèrent puis se différencient et fusionnent pour former les fibres musculaires.

Un processus semblable est déclenché lorsque le muscle est blessé ou lorsque les fibres musculaires dégénèrent en situation pathologique. Récemment, nous avons réalisé des observations que la protéine MAGED2 que nous étudions au laboratoire pourrait jouer un rôle dans la production de nouvelles fibres musculaires. MAGED2 est présente dans le muscle en développement mais pas dans le muscle adulte sauf lorsque celui-ci se régénère suite à une blessure ou dans la dystrophie musculaire de Duchenne.

Nous avons observé que la déplétion expérimentale de MAGED2 dans des cellules musculaires en culture empêche leur différenciation. Nous étudierons le rôle de MAGED2 au niveau moléculaire et cellulaire, mais aussi au niveau de l'organisme en utilisant un modèle de souris dans lesquelles nous avons muté le gène MAGED2.

2017-2018/03 "CURE-DUCHENNE": Development of Next-Generation Gene Therapy for Duchenne Muscular Dystrophy

Promoteur : Pr Dr Marinee K.L. Chuah
Free University of Brussels (VUB)
Deputy Director - Department of Gene Therapy & Regenerative Medicine
Laarbeeklaan 103, Building D, room 365
Brussels Health Campus, B-1090 Jette, Belgium

Budget : 20.000 EUR

Plusieurs maladies génétiques rares sont caractérisées par un dysfonctionnement progressif sévère au niveau du cœur et des muscles. Ces maladies sont souvent caractérisées par une morbidité et une mortalité qui affecte la qualité de vie des patients et pour lesquels il n'existe aucun traitement efficace. La thérapie génique pourrait offrir un alternatif pour traiter une telle dysfonction cardiaque et musculaire par lequel des gènes thérapeutiques sont introduits dans les cellules. Les gènes thérapeutiques doivent être exprimés à des niveaux suffisamment élevés et pendant une période de temps prescrite pour obtenir une réponse thérapeutique. Le

développement d'une stratégie de thérapie génique efficace et sûre pour les maladies neuromusculaires - et en particulier la myopathie de Duchenne (DMD)- nécessite l'utilisation de vecteurs capables d'exprimer les gènes thérapeutiques qui exprime la micro-dystrophin et la follistatin à des niveaux élevés dans le cœur et les muscles. Il est nécessaire de développer des cassettes d'expression robustes pour faciliter l'expression des gènes thérapeutiques dans le cœur et les muscles. Nous avons récemment validé un nouvel algorithme bio-informatique afin d'augmenter la performance des vecteurs thérapeutiques. Nous allons tester l'efficacité et la sûreté de ces nouveaux vecteurs dans des modèles pré-cliniques qui imitent la dégénération musculaire et cardiaque de la maladie de Duchenne.

2017-2018/04 How does mitochondrial dysfunction contribute to the CMT2F pathogenesis caused by HSPB1 mutations ?

Promoteur : Vincent TIMMERMAN, PhD
Peripheral Neuropathy Research Group
University of Antwerp - CDE
Parking P4, Building V, Room 1.30
Universiteitsplein 1
2610 Antwerpen

Budget : 20.000 EUR

Des mutations dans le gène HSPB1 causent une forme axonale de la maladie de Charcot-Marie-Tooth (CMT2F). Il reste cependant difficile à comprendre pourquoi les mutations dans l'HSPB1, codant une chaperonne moléculaire, affectent uniquement les nerfs moteurs et sensoriels. Un autre mystère est le rapport entre les mutations dans plus de 80 autres gènes causant la CMT; c.-à-d. quel est le rôle de l'HSPB1 « une protéine de stress » dans cette maladie neuromusculaire? Une observation intéressante nous démontre que le nombre de mitochondries est diminué dans les neurones de la souris modèle CMT2F (mutante du HSPB1), suggérant une dysfonction mitochondriale. Une compréhension mécaniste de cette observation fait encore défaut, mais elle pourrait indiquer un mécanisme commun entre les différentes formes du CMT. Nous avons observé que l'HSPB1 réside à l'intérieur des mitochondries et que les mutations affectent sa translocation de manières différentes. De plus, les mutations CMT2F dans le gène HSPB1 pourraient créer une interaction aberrante avec une protéine du type « solute carrier ». Pour déterminer si ces altérations contribuent à la forme du CMT axonale, nous envisageons de disséquer le rôle de l'HSPB1 et la protéine mitochondriale, et étudier leur impact sur l'homéostasie mitochondriale. Nous allons pour cela élucider si la translocation mitochondriale du HSPB1 mutant est la cause directe de la dysfonction mitochondriale. De plus, nous déchiffrerons le rôle mécanique et l'impact de l'interaction entre l'HSPB1 et la protéine « solute carrier ». Le but de ce projet est de démontrer si la dysfonction mitochondriale contribue à la pathogenèse du CMT2F. Si cette étude confirme notre hypothèse, il pourrait ouvrir de nouvelles voies pour développer un traitement au niveau de la mitochondrie dans le domaine des neuropathies axonales et troubles neuromusculaires.

2017-2018/05 La myosite à inclusions, une maladie inflammatoire dégénératif : une approche protéomique afin d'identifier les mécanismes perturbant l'homéostasie protéinique.

Promoteur : Jonathan BAETS, MD, PhD
VIB - Center for Molecular Neurology
Neurogenetics Group
University of Antwerp - CDE
Universiteitsplein 1
BE-2610 Antwerpen

Budget : 20.000 EUR

La myosite à inclusions sporadique (MIS), est la myopathie la plus fréquente après l'âge de 50 ans. MIS est une maladie intrigante de la musculature squelettique. Phénotypiquement, la maladie est caractérisé par une faiblesse progressive sélective des fléchisseurs des poignets et des doigts en du quadriceps. Une biopsie musculaire montre des infiltrats inflammatoires (la myosite) et des inclusion protéinique (des vacuoles dites 'bordées'). L'objectif du projet est de mieux comprendre les mécanismes pathophysiologiques de MIS afin de développer des 'biomarqueurs' diagnostiques et des stratégies thérapeutiques. Il y a des similarités frappantes entre MIS est les maladies neurodégénératives, notamment la présence dans les muscles atteintes d'au moins de 15 protéines caractéristiques de la maladie d'Alzheimer. Basé sur connaissance préalable, nous postulons que la cause fondamentale est une perturbation de l'homéostasie des protéines. Nous allons nous servir de l'avantage de l'accès direct au 'tissu de maladie' sous la forme des biopsies musculaire diagnostiques. Ça nous permet de réaliser une approche protéomique, dans laquelle l'ensemble complet des protéines est identifié. Actuellement, les tissus musculaires de 32 patients avec une diagnostique de MIS sont l'objet d'investigations. Nous nous préparons pour les expérimentes de validation sous forme western blot. La bourse serais utilisé pour financer ces expérimentes indispensables.

2017-2018/06 Investigation of selective inhibition of histone deacetylase 6 as a therapeutic strategy for Charcot Marie-Tooth disease type 1A

Promoteur : Pr Dr Ludo VAN DEN BOSCH
Neurobiology
Department of Neurosciences
Campus Gasthuisberg, O&N4 PB 912
Herestraat 49 B-3000 Leuven

Budget : 20.000 EUR

Résumé du projet proposé (en français)

La maladie de Charcot-Marie-Tooth (CMT) est une maladies neurologiques héréditaire parmi les plus fréquentes. Les patients souffrent de faiblesse musculaire progressive dans les extrémités de leurs membres. A ce jour, il n'y a pas de

traitement curatif ou efficace. La CMT est généralement subdivisée en deux groupes (bien que d'autres groupes existent) connus sous le nom CMT1 et CMT2. CMT1 est une forme démyélinisante de CMT, tandis que CMT2 est une forme où l'axone lui-même est atteint. CMT1A est la forme de CMT la plus fréquente, et représente plus de 50% des patients et est causée par la surexpression du gène PMP22 (peripheral myelin protein 22). PMP22 est principalement exprimée par les cellules de Schwann, qui sont les cellules myélinisantes du système nerveux périphérique. Les cellules de Schwann jouent un rôle essentiel dans la protection, l'isolation et l'amélioration de la conduction des signaux dans l'axone. En outre, les cellules dysfonctionnelles de Schwann peuvent nuire des processus dans les neurones, par exemple: le transport axonal des mitochondries. De nombreuses maladies neurodégénératives ont des défauts dans le transport axonal, y compris les sous-types de CMT2.

Auparavant, notre laboratoire a démontré que l'inhibition de l'enzyme connue sous le nom d'histone déacétylase 6 (HDAC6) est un traitement efficace dans un modèle de souris de CMT2. C'est-à-dire, les souris avaient une amélioration des compétences motrices et sensorielles, de la masse musculaire et de l'innervation neuromusculaire.

Le projet actuel étudie l'existence de déficits de transport axonal dans CMT1A et si un traitement qui inhibe HDAC6 peut sauver le phénotype. Pour ceci, nous utiliserons un test de co-culture composé de cellules de Schwann et de neurones ganglion spinal, isolés à partir de deux souris transgéniques (C3 et C61). Ce modèle de souris expriment PMP22 à différents niveaux l'un de l'autre. Nous utiliserons ces tests de co-culture afin de déterminer si les cellules Schwann surexprimant PMP22 ont une influence négative sur le transport axonal dans les neurones ganglion spinal co-cultivés. En outre, s'il y a des déficits dans le transport axonal, nous étudierons si le traitement d'un inhibiteur sélectif de HDAC6 peut résister à ces déficits et améliorer la myélinisation de cellules de Schwann dans ces tests de co-culture.

La partie principale du projet consiste à voir si l'inhibition de HDAC6 chez les souris transgéniques CMT1A améliorera leur conduction nerveuse, leurs capacités motrices et sensorielles, leur innervation musculaire, leur masse musculaire et leur phénotype global.

Dans l'ensemble, nous espérons démontrer que les inhibiteurs HDAC6 sélectifs, oui ou non, peuvent améliorer le phénotype CMT1A et, par conséquent, offrir un traitement viable pour une condition actuellement intraitable.

2017-2018/07 Etude de la ribostasie dans la pathologie musculaire facio-scapulo-humérale (FSHD)

Promoteur : Frédérique COPPEE, Ph. D., Chef de Travaux
Service de Biologie Moléculaire
Institut des Sciences et Techniques de la Santé
Université de Mons (UMONS)
Pentagone 3 A, 6 Avenue du Champ de Mars
7000 MONS

Budget : 20.000 EUR

Le gène DUX4 qui cause la FSHD, ainsi que son homologue DUX4c, sont induits dans les cellules musculaires et produisent des protéines qui sont connues pour leur capacité à activer des gènes dans les noyaux des cellules de muscle FSHD. Des travaux antérieurs suggèrent que DUX4c, présent à faible niveau dans la plupart des cellules musculaires, aurait un rôle dans la capacité du tissu musculaire à régénérer. La protéine DUX4 quant à elle est détectée en très faible quantité dans quelques cellules musculaires d'individus sains. La fonction de ces protéines dans le muscle sain n'est pas connu et des anomalies du « squelette » (très important pour la formation de fibres de contraction fonctionnelles) des cellules musculaires sont observées dans la FSHD et ne semble pas dépendre du rôle de DUX4 dans le noyau. Pour mieux comprendre le rôle de DUX4 et DUX4c dans le muscle sain et pathologique, nous avons recherché leurs partenaires et avons découvert leur interaction avec des complexes associés à IGF2BP1 à l'extérieur du noyau, qui sont notamment impliqués dans la formation du « squelette » de la cellule. Des membres de ce complexe ont été identifiés comme régulateur de la différenciation musculaire (mécanisme permettant la formation de fibres musculaires contractiles fonctionnelles) et comme étant associés à des « granules de stress » qui se forment pour permettre à la cellule de répondre adéquatement à son environnement suite à un stress. Ces différents partenaires sont communs à DUX4 et DUX4c. L'augmentation des taux de DUX4 pourrait donc entrer en compétition avec la fonction normale de DUX4c. De même des taux trop important de DUX4c à un moment inapproprié pourraient aussi interférer avec sa fonction normale. En effet, des cellules de muscles produisant trop de DUX4 conduisent à la formation de fibres musculaires atrophiques, ç'est à dire trop fines, n'ayant pas assez de « squelette » pour permettre une bonne contraction; et trop de DUX4c entraîne la formation de fibres musculaires désorganisées, çàd ne possédant plus de « squelette » structuré et donc des problèmes de contraction. Nous proposons de réaliser des expériences pour comprendre ces nouvelles fonctions en dehors du noyau dans les muscles normaux et pathologiques soumises ou non à un stress. Nos études devraient mener à de nouvelles perspectives pour des stratégies thérapeutiques de la FSHD qui pourraient être étendues à d'autres maladies neuromusculaires présentant des défauts de réponse au stress.

2017-2018/08 Caractérisation de l'accumulation des osmolyte dans les tissus musculaires: Comparaison des réponses aux stress des cellules saines et les cellules musculaires des patients atteints de la dystrophie musculaire de Duchenne

Promoteur : Boel DE PAEPE, PhD
Gent University
Neuromuscular Reference Center & Department of Neurology
Laboratory for Neuropathology
Prof. dr. Jan De Bleecker
UZ 10K12E
De Pintelaan 185
9000 Gent

Budget : 20.000 EUR

La dystrophie musculaire de Duchenne est une maladie héréditaire récessive liée au chromosome X qui touche donc principalement des garçons. Causée par des mutations du gène codant pour la dystrophine, la maladie se caractérise par une atrophie musculaire, un déclin de la fonction physique, et des insuffisance cardiaque et respiratoire consécutives. Les mutations provoquent l'absence complète d'une dystrophine fonctionnelle. Par conséquence, une faiblesse musculaire se développe par des cycles de dégénération suivi d'une régénération insuffisante. Les dommages des cellules musculaires provoquent une inflammation secondaire des tissus musculaires. Récemment, le monde scientifique a compris que, dans les maladies humaines, différentes interactions existent entre les voies inflammatoires et les voies osmotiques, dont la nature exacte est encore mal connue. En effet, afin de pouvoir fonctionner correctement, les cellules doivent maintenir des conditions iso-osmotiques, accumulant des osmolytes organiques générés ou importés par des transporteurs membranaires. Ainsi, les tissus réussissent à rétablir l'équilibre cellulaire sans compromettre les fonctions vitales de cette dernière. Grâce au projet-ci, nous enquêterons sur le rôle des processus osmo-régulateurs dans la maladie de Duchenne. L'objectif de ce projet est bien la caractérisation approfondie des différentes voies de signalisation moléculaire responsable pour l'inflammation chronique dans les muscles des patients. Ces études devraient nous permettre de mieux comprendre la pathophysiologie de la Maladie de Duchenne, aidant ainsi le développement des stratégies thérapeutiques innovantes.

2017-2018/09 Protective effects of an adiponectin receptor agonist in severe inflammatory muscle disease

Promoteur : Pr Sonia BRICHARD
Université catholique de Louvain
avenue Hippocrate 55 boîte B1.55.06
1200 BRUXELLES

Budget : 20.000 EUR

La dystrophie musculaire de Duchenne (DMD) est la myopathie humaine héréditaire la plus fréquente. Alors que la déficience en dystrophine en est la cause primaire, la réponse inflammatoire y joue un rôle aggravant.

L'adiponectine (ApN) est une hormone sécrétée principalement par le tissu adipeux. Un de ses principaux tissus-cibles est le muscle. L'ApN y exerce des effets métaboliques et anti-inflammatoires. Nous avons récemment montré que l'ApN freine le développement de la myopathie chez la souris mdx (un modèle murin de DMD).

L'ApN est une protéine complexe qu'il n'est pas aisé de produire et qui, comme toutes les protéines, doit être injectée. Par contre, l'AdipoRon, un agoniste du récepteur à l'ApN, est une petite molécule qui est peut être facilement synthétisée. De plus, cette molécule qui a été découverte récemment est active par voie orale. Elle atténue le diabète de type 2 et d'autres complications liées à l'obésité chez la souris qui la reçoit par gavage pendant un court laps de temps. A ce jour, on ignore si cette molécule est capable d'exercer des effets bénéfiques sur le muscle squelettique. De même, on ignore si ces effets se maintiennent à long-terme.

Nous souhaitons étudier les effets bénéfiques potentiels de l'AdipoRon dans la DMD. Nous l'administrerons donc par voie orale pendant 2 mois chez des souris mdx et nous étudierons ses mécanismes d'action non seulement chez la souris mais aussi sur des myotubes issus de patients DMD et mis en culture.

Nos résultats pourraient ouvrir de nouvelles perspectives thérapeutiques dans la dystrophie musculaire.

2017-2018/10 Exploring the therapeutic potential of anti-NFAT5 nanobodies in cell culture models of idiopathic inflammatory myopathies and Duchenne muscular dystrophy

Promoteur : Dr Sandrine HERBELET
Prof. dr. Jan De Bleecker
Labo voor Neuropathologie, 10K12IE
UGent/ Universitair Ziekenhuis Gent
De Pintelaan 185
9000 GENT

Budget : 20.000 EUR

La Maladie de Duchenne (MD) est une maladie des muscles liée à la mutation du gène de la dystrophine. Cette protéine est essentielle pour l'anatomie et le fonctionnement normal du muscle. Les Myopathies Inflammatoires Idiopathiques (MII) sont elles, au contraire, dues au mal fonctionnement du système immunitaire, aussi désignées sous le nom de maladies auto-immunitaires. Les MII les plus connues étant la dermatomyosite (DM), la polymyosite (PM) et la myosite à inclusion (MAI). Grâce au projet sélectionné par l'ABMM en 2013, nous avons découvert que la protéine nommée "nuclear factor of activated T-cells 5" (NFAT5), essentielle à la formation des myofibres, forme des agrégats dans des coupes musculaires de patients atteints de MD et MII, ainsi que dans des cellules musculaires cultivées en laboratoire sous des conditions similaires à celles liées aux différentes maladies.

Dans ce projet, nous allons nous pencher sur le rôle que peuvent jouer les nanobodies (anticorps produits par la famille des camélidés) afin d'éviter la formation des agrégats de NFAT5. En effet, tant bien dans la maladie de DM que les MII, la régénération de myofibres est prépondérante. Comme les nanobodies sont plus petits que les anticorps humains, ils ont la possibilité d'entrer dans les cellules. Nous opterons pour un nanobody anti-NFAT5 qui puisse se fixer sur la protéine NFAT5, évitant ainsi des agrégats. Nous espérons qu'alors la NFAT5 pourra effectuer son mécanisme normal, permettant le développement normal des myofibres. Cette étude devrait nous permettre de mieux comprendre la valeur des nanobodies en tant que stratégie thérapeutique expérimentale.

2017-2018/11 Etude chez le poisson-zèbre des réseaux moléculaires de la voie myotubularine/ amphiphysine 2 / dynamine 2 impliquée dans les myopathies centronucléaires

Promoteur : Pr Nicolas DECONINCK, Chef de Clinique Neurologie Pédiatrique
Service de Biologie Moléculaire
HUDERF
Avenue Jean-Joseph Crocqsaan 15
1020 BRUXELLES

Budget : 20.000 EUR

Les myopathies centronucléaires sont des myopathies congénitales caractérisées histologiquement par la présence d'un nombre anormalement élevé de noyaux centraux dans les fibres musculaires. Des mutations dans plusieurs gènes peuvent être à l'origine de ce type de myopathies. Les mutations du gène MTM1 codant pour la protéine myotubularine sont à l'origine de la myopathie centronucléaire liée à l'X, myopathie extrêmement sévère, pour laquelle aucun traitement n'existe à l'heure actuelle. Les mutations des gènes BIN1 et DNM2 codant respectivement pour l'amphiphysine 2 et la dynamine 2 sont également responsables de myopathies centronucléaires. Le poisson-zèbre est un excellent modèle pour étudier la physiopathologie des myopathies et l'effet de traitements ciblés. Grâce à la technologie CRISPR-Cas9, nous avons créé dans notre laboratoire des lignées de poisson-zèbre porteuses de mutations dans les différents gènes impliqués dans les myopathies centronucléaires. Dans un premier temps, nous proposons de caractériser en détail le phénotype de ces lignées par des techniques d'immunofluorescence, de microscopie électronique, d'analyse du comportement moteur, d'analyse du transcriptome et d'imagerie calcique. Dans un second temps, nous évaluerons sur les lignées porteuses de mutations dans MTM1 et BIN1 l'efficacité de différents inhibiteurs chimiques de la dynamine qui, d'après des données préliminaires chez la souris, pourraient constituer un traitement prometteur pour les myopathies centronucléaires.

2017-2018/12 Dysphagia in children with neuromuscular diseases

Promoteur : Nicolas AUDAG, Kinésithérapeute pédiatrique
Service de Médecine Physique
Cliniques universitaires Saint-Luc
avenue Hippocrate 10
1200 BRUXELLES

Budget : 20.000 EUR

L'amélioration de la prise en charge des patients atteints de maladies neuromusculaires a prolongé leur espérance de vie. Les complications cardiaques, orthopédiques et celles liées aux difficultés à avaler sont devenues plus fréquentes. Par conséquent, la prise en charge de ces complications prend une part importante du traitement. Les difficultés pour avaler, aussi appelées dysphagie, sont des manifestations que l'on retrouve régulièrement chez les patients neuromusculaires.

Ces problèmes semblent être responsables de problèmes respiratoires, de dénutrition et de mauvaise tolérance lors des séances de kinésithérapie respiratoire et de ventilation non-invasive. Cela peut également avoir un impact important sur la qualité de vie. Par exemple, les repas prolongés peuvent changer une activité qui est destinée à être agréable en une entreprise pénible et une cause d'inconfort. L'objectif de ce projet de recherche est d'améliorer les outils d'évaluation de ces difficultés à avaler et des complications liées, chez les enfants atteints de maladies neuromusculaires. En effet, il n'existe actuellement, aucun outil reconnu pour réaliser cette évaluation. Dès lors, il paraît important de pouvoir détecter précisément les problèmes de dysphagie. L'outil d'évaluation doit aussi être facile à utiliser, avoir un score qui peut être analysé, doit coûter le moins possible pour pouvoir être utilisé le plus largement possible. La création de cet outil d'évaluation va aider à améliorer les traitements mais également aider les chercheurs à évaluer l'efficacité des nouvelles thérapeutiques. Enfin, nous allons tenter d'évaluer le lien qu'il pourrait y avoir entre la dysphagie et la survenue d'infections respiratoires (par exemple : pneumonie) chez ces patients grâce à l'outil créé.

2017-2018/13 Développement de nouveaux critères d'évaluation de la fonction musculaire dans le cadre d'essais cliniques pour la FSHD

Promoteur : Alexandre LEGRAND MD, PhD, Chef de service
Laboratoire de Physiologie et Réadaptation Respiratoire, Institut des Sciences
Université de Mons
Service de Physiologie, Physiopathologie & Réadaptation Respiratoire
Pentagone, aile 1C
Avenue du Champ de Mars 6
7000 MONS

Budget : 20.000 EUR

La dystrophie facio-scapulo-humérale (FSHD) est une maladie génétique qui débute par une faiblesse des muscles du visage. Lorsque la maladie évolue, les muscles des ceintures sont atteints et la marche peut être altérée. Il n'existe pas encore de traitement mais certaines stratégies thérapeutiques sont actuellement testées dans des études cliniques.

Pour évaluer l'efficacité d'un traitement, quel qu'il soit, il est nécessaire de disposer de méthodes pour mesurer la force musculaire des patients. Ces méthodes doivent être simples à mettre en œuvre, quantitatives et reproductibles. De plus, les « critères d'évaluation » doivent être centrés sur la réalité du patient et devraient permettre d'évaluer des patients avec une atteinte légère à très sévère. Le but de notre étude est de développer une méthode permettant d'évaluer la force de muscles du visage. L'atteinte de ces muscles est en effet précoce et caractéristique de la FSHD. Cette étude sera réalisée en collaboration le Dr Servais, au CHR de la Citadelle à Liège. Son équipe valide actuellement une autre méthode, basée sur une montre permettant d'enregistrer en continu les mouvements des patients à leur domicile (Actimyo). Les nouveaux systèmes de mesure seront testés chez des volontaires sains et chez une 15aine de patients atteints de FSHD. Ils seront aussi comparés aux tests utilisés classiquement dans les essais cliniques pour les

maladies neuromusculaires au sens large. Nous pourrions ainsi valider des systèmes de mesures innovants pour la FSHD, de manière à pouvoir les utiliser dans les essais thérapeutiques actuels et futurs.

Parmi les stratégies thérapeutiques actuelles pour la FSHD, nos collaborateurs au CHU de Montpellier (Pr Laoudj-Chenivresse) ont pu montrer les bénéfices d'une supplémentation en anti-oxydants sur la force du quadriceps (un muscle de la jambe). Dans la perspective d'inclure les nouveaux tests de la fonction musculaire dans cet essai thérapeutique, une mesure du stress oxydant chez les patients atteints de FSHD complètera nos analyses (Pr Pincemail, CHU de Liège).

2017-2018/14 Mécanisme extrinsèque de contrôle du développement et de l'intégrité des circuits locomoteurs par les motoneurons médullaires

Promoteur : Pr Frédéric CLOTMAN
Chercheur qualifié F.R.S.-FNRS; chargé de cours UCL
Laboratoire de Neuro-Différenciation (NEDI)
Institute of Neuroscience (IoNS) - Université catholique de Louvain
avenue Hippocrate 55 boîte B1.55.11
1200 BRUXELLES

Budget : 20.000 EUR

Les mouvements de notre corps, comme le fait de saisir un objet ou de nous déplacer, sont commandés par notre cerveau mais contrôlés par des circuits nerveux situés dans la moelle épinière. Ces circuits sont composés de neurones moteurs, qui commandent directement les contractions de nos muscles, et d'interneurones régulateurs qui modulent l'activité des neurones moteurs. Les interneurones régulateurs contrôlent par exemple la vitesse de la marche ou l'alternance gauche-droite des membres inférieurs qui nous permet d'avancer en marchant plutôt qu'en sautant à pieds joints. Nous avons découvert qu'il existe un mécanisme qui coordonne le développement de ces circuits locomoteurs. En effet, au cours de la vie embryonnaire, les neurones moteurs envoient un signal moléculaire qui régule le développement de différents types d'interneurones avec lesquels ils vont constituer ces circuits. C'est la première fois qu'un tel mécanisme est mis en évidence au cours du développement du système nerveux. L'objectif du présent projet est d'identifier les molécules utilisées par les neurones moteurs pour contrôler le développement des interneurones.

Si nous identifions ces molécules, nous pourrions ensuite nous poser deux questions dans le cadre des lésions de la moelle épinière et des maladies neuro-dégénératives qui la touche, notamment la Sclérose Latérale Amyotrophique. Premièrement, est-ce que ce mécanisme est réactivé après une lésion de la moelle ou durant la progression de la maladie, et est-ce que cette réactivation protège les circuits locomoteurs de la destruction ou favorise leur réparation lorsqu'ils sont abimés ? Deuxièmement, si nous traitons avec ces molécules des animaux ayant subi une lésion de moelle ou porteurs d'une maladie neuro-dégénérative affectant les circuits locomoteurs, est-ce que nous sommes capables de favoriser la réparation de ces circuits, ou d'éviter ou de ralentir leur dégradation ?

2017-2018/15 Pathological mechanisms underlying intra-muscular fat tissue accumulation in a murine model of myopathy

Promoteur : Anne-Emilie DECLEVES, PhD, Chef de service
Service de Biologie Moléculaire
Institut des Sciences et Techniques de la Santé
Université de Mons
Pentagone 3A, 6 Avenue du Champ de Mars
7000 Mons

Budget : 20.000 EUR

Notre étude porte sur un phénomène observé dans certaines myopathies : le remplacement des cellules (fibres) musculaires par du tissu graisseux. Chez les patients atteints de dystrophie de Duchenne, de Becker ou encore de la dystrophie Facio-Scapulo-Humérale (FSHD), des cellules graisseuses (adipocytes) sont présentes autour des fibres musculaires et des gouttelettes de lipides s'accumulent dans ou autour de ces fibres. Cependant, les processus à l'origine de cette « graisse intra-musculaire » restent à ce jour en grande partie inconnus.

Notre équipe s'intéresse aux signaux cellulaires permettant aux cellules musculaires et graisseuses de communiquer. Nous pensons que la proximité entre les cellules graisseuses et les cellules musculaires dans les myopathies pourraient modifier ces signaux et jouer un rôle dans la dégénérescence du muscle et son remplacement progressif par du tissu graisseux. Les molécules participant à ce dialogue (dit « cross-talk ») ne sont pas encore totalement connues. Certaines protéines telles que des cytokines ou même des micro-ARN sont potentiellement impliqués. Notre étude vise à élucider le rôle de l'AMPK (un puissant senseur énergétique de la cellule) dans ce processus. En particulier, nous nous intéresserons à son effet sur la production de NO, une molécule bioactive importante pour la fonction musculaire mais pouvant causer un stress dit « nitrosatif » et des dommages cellulaires si elle est produite de manière inappropriée.

Pour ce faire, nous utiliserons un modèle de souris nouvellement mis en place par nos collaborateurs du service de Physiologie et de Réadaptation Respiratoire de l'UMONS (Dr A. Tassin, Pr A Legrand). Ce modèle mime une dégénérescence musculaire locale dans un muscle de la patte, par injection d'un ADN codant pour DUX4, gène causal de la FSHD.

En renforçant nos connaissances sur le lien entre l'AMPK et NO dans la perte progressive du nombre de fibres musculaires et l'apparition de graisse intra-musculaire, nous espérons offrir de nouvelles perspectives dans la conception d'approches thérapeutiques pour les myopathies.

2016-2017/01 Involvement of chemerin in crosstalk between adipose tissue and muscular fibers in muscular dystrophy

Promoteur : Declèves Anne-Emilie, PhD, Chef de service
Service de Biologie Moléculaire
Institut des Sciences et Techniques de la Santé
Université de Mons
Pentagone 3A, 6 Avenue du Champ de Mars
7000 Mons

Budget : 20.000 EUR

Le tissu adipeux, longtemps considéré comme un simple organe de réserves graisseuses, est aujourd'hui reconnu comme un véritable organe endocrinien, capable de synthétiser un grand nombre de molécules bioactives, les adipokines. Ces protéines interviennent principalement dans les métabolismes glycémique et lipidique. Néanmoins, ces dernières années, un autre regard leurs a été porté. En effet, de nombreuses études ont mis en évidence leur implication dans divers mécanismes cellulaires tels que l'inflammation, l'immunité ou encore la formation de stress oxydatif. Parmi les nombreuses adipokines, nous avons choisi d'étudier la chémérine, une nouvelle adipokine, associée aux maladies liées à l'inflammation chronique ou encore à la résistance à l'insuline. Les données récentes de la littérature suggèrent que cette adipokine pourrait également jouer un rôle dans l'inhibition de la différenciation des cellules musculaires. Néanmoins, tous les mécanismes liés à cet effet ne sont pas encore éludés. Par conséquent, Il s'agira dans cette étude de mieux comprendre les effets biologiques qu'exerce la chémérine sur la (dys)fonction musculaire, principalement dans les mécanismes sous-jacents tels que la production de stress oxydatif.

Notre étude portera sur un processus particulier associé à certaines myopathies : le remplacement des fibres musculaires par du tissu graisseux et plus particulièrement sur les mécanismes de communication entre ces deux tissus. Des études réalisées sur les dystrophies de Duchenne et de Becker ou encore sur la dystrophie Facioscapulohumérale ont mis en lumière la présence de cellules graisseuse (adipocytes) en périphérie des fibres musculaires ; et surtout la perte progressive du nombre de fibres musculaires au profit d'une expansion des cellules adipeuses. Nous pensons que cette étroite proximité entre les cellules graisseuses et les cellules musculaires permettrait à ces cellules de communiquer par l'intermédiaire de signaux cellulaires qui joueraient un rôle majeur dans la progression de la dégénérescence du muscle. Par conséquent, nous nous focaliserons sur le rôle potentiel de la chémérine dans la perte de fonction musculaire et la production du stress oxydatif. Nous nous concentrerons particulièrement sur l'implication des voies de signalisation de la protéine kinase activée, AMPK, un puissant capteur énergétique de la cellule.

Établir le lien entre la chémérine, l'AMPK et le stress oxydatif dans la perte progressive du nombre de fibres musculaires et l'apparition des cellules adipeuses offrira de nouvelles perspectives dans la conception d'approches thérapeutiques appropriées.

2016-2017/02 Rôle de KIAA1199 dans la myélinisation du système nerveux périphérique et sa réparation.

Promoteurs : Rachelle Franzen, PhD
Université de Liège, quartier Hôpital
Avenue Hippocrate, 15
CHU – Tour 4, B36

Alain Chariot, PhD
Université de Liège, Quartier Hôpital
Avenue de l'Hôpital, 11
CHU – Tour 5 GIGA, B34
4000 Liège

Budget : 20.000

Même si des progrès considérables ont été réalisés dans la connaissance des mécanismes moléculaires régulant l'initiation de la myélinisation, la maintenance de la gaine de myéline, la démyélinisation et même la remyélinisation, des questions subsistent. Notamment, les mécanismes moléculaires impliqués dans les neuropathies périphériques démyélinisantes sont loin d'être élucidés, tout comme les mécanismes favorisant la dédifférenciation des cellules de Schwann (CS) après lésion du nerf. Comprendre les mécanismes moléculaires impliqués dans cette plasticité des CS constitue à l'heure actuelle un défi à relever.

Dans ce contexte, ce nouveau projet ambitionne d'étudier le rôle d'une protéine, KIAA1199, dans le contrôle de deux voies de signalisation essentielles à la myélinisation périphérique : la voie Neuregulin1 – ErbB2/3 et la voie impliquant l'AMP cyclique via l'activation des récepteurs couplés aux protéines G (GPCR).

Tout récemment, l'équipe du Dr. Chariot a identifié la protéine KIAA1199 comme un nouveau ligand des récepteurs de la famille EGFR, dont ErbB2 et ErbB3. Ils montrent aussi que l'activation des voies de signalisation MEK1/2, FAK/Src/Shp2 par la NRG1 est fortement altérée dans des cellules n'exprimant pas KIAA1199. Or, ces voies sont cruciales pour initier et contrôler la myélinisation par les CS. D'autre part, nos résultats préliminaires montrent que l'induction du facteur de transcription pro-myélinisant Krox-20, ainsi que la phosphorylation de CREB sont altérées lorsque KIAA1199 est invalidé dans les cellules de Schwann, soulevant l'hypothèse d'une fonction de KIAA1199 dans la voie activée par les GPCR.

Ce projet original a donc pour but d'étudier l'implication de cette protéine KIAA1199 dans les processus de myélinisation / démyélinisation des cellules de Schwann.

2016-2017 - 03 - Une approche de génétique moderne au service des patients atteints de myopathies héréditaires

Dr Sandra Coppens, neurologue pédiatre
Département de Neuropédiatrie
Hôpital Erasme, ULB
Centre de Référence Neuromusculaire
route de Lennik 808
1070 BRUXELLES

Budget : 20.000 EUR

L'enjeu de la recherche :

Les myopathies héréditaires sont des maladies génétiques, qui touchent une personne sur 3.000, débutant à tous les âges de la vie, et qui sont à l'origine de difficultés à effectuer des mouvements, diminuant ainsi fortement l'autonomie dans la vie quotidienne. Elles occasionnent également des complications cardiaques et respiratoires menant parfois à un décès précoce. Malgré les progrès fulgurants de la génétique moderne, 40% de nos patients restent sans diagnostic génétique, ce qui leur empêche l'accès aux protocoles de traitements ciblés existants (thérapie génique), au conseil génétique, mais aussi souvent à la reconnaissance officielle de leur maladie.

Il existe de très nombreux gènes responsables de myopathies (plus de 200) et les techniques de séquençage à haut débit, permettant d'analyser des centaines de gènes en parallèle leur sont donc particulièrement adaptées.

Mon projet : J'étudierai l'exome complet de mes patients (ensemble des séquences génétiques qui codent pour des protéines) afin de rechercher des mutations dans des gènes connus et dans nouveaux gènes de myopathies. Pour les nouveaux gènes, je vérifierai leur implication par un modèle animal de poisson zèbre. Cette approche devrait permettre de limiter l'errance diagnostique des patients et d'identifier de nouveaux gènes, ouvrant la voie vers l'élaboration de nouveaux traitements ciblés.

2015-2016/01 Étude de la différenciation de cellules musculaires FSHD et quantification de leurs forces contractiles

Promoteur : Sylvain Gabriele, Ph.D.
Université de Mons
Laboratoire Interfaces & Fluides Complexes
Faculté des Sciences- Bât. Mendeleïev
20, Place du Parc
7000 Mons

Budget : 20.000 EUR

La dystrophie facio-scapulo-humérale (FSHD) est une maladie héréditaire complexe causée par la présence d'une protéine (DUX4) en trop grande quantité dans les muscles. DUX4 désorganise la structure et affecte le fonctionnement normal des cellules musculaires qui engendre un affaiblissement important des muscles des patients atteints de FSHD.

Ce phénomène de désorganisation est très difficile à étudier dans les conditions classiques de culture cellulaire et son impact sur les propriétés contractiles des cellules musculaires est rarement quantifié. Les cellules de muscle (aussi appelées myoblastes) prolifèrent en culture en occupant au hasard l'espace qui leur est accordé jusqu'à ce qu'elles se touchent et ne puissent plus proliférer. A ce stade de confluence, des groupes de myoblastes s'allongent et fusionnent pour former une cellule plus grande et plus forte (aussi appelée myotube). Les myotubes sont donc des cellules polynucléées qui contiennent les noyaux parfaitement organisés de toutes les cellules incorporées.

Notre projet consiste à utiliser une technique de micropatrons adhésifs pour étudier de façon standardisée les étapes de fusion/différenciation des myoblastes en myotubes. Le principe de la méthode que nous avons développé repose sur l'impression de motifs adhésifs de protéine de tailles micrométriques qui peuvent accueillir un nombre contrôlé de myoblastes ($1 \leq n \leq 15$). Les myoblastes sont alors contraints de fusionner sur l'espace délimité par les micropatrons pour créer des myotubes de formes et d'aires contrôlées. Cette technique permet donc de standardiser le processus de fusion/différenciation et d'en faire varier les paramètres clés lors d'expériences de vidéomicroscopie.

Ces micropatrons adhésifs peuvent en outre être déposés sur des surfaces de culture souples afin de quantifier les forces contractiles développées par les myoblastes et les myotubes. En effet, nous avons développé et validé une technique de microscopie à force de traction qui utilise la déformation du substrat de culture souple pour déterminer précisément l'intensité et la localisation des forces de contraction exercées par des cellules musculaires. Notre laboratoire a déjà pu démontrer sur cellules saines que les forces de contraction augmentent lorsque les myoblastes fusionnent en myotubes et a déterminer l'influence du nombre de cellules ayant fusionnées.

Ce projet de recherche propose d'utiliser les méthodes pluridisciplinaires développées dans notre laboratoire à l'étude de cellules FSHD afin de mieux

comprendre la façon dont les défauts d'organisation du cytosquelette et des noyaux contribuent à la formation de myotubes déficients puis de déterminer les mécanismes qui donnent lieu à l'affaiblissement musculaire chez les patients atteint de FSHD par des mesures quantitatives des forces contractiles.

2015-2016/02 Étude de nouvelles fonctions des protéines DUX4 et DUX4c impliquées dans la dystrophie musculaire facioscapulohumérale (FSHD) et dans la régénération musculaire

Promoteur : Frédérique Coppée, Ph.D., Chef de Travaux
Service de Biologie Moléculaire (Prof. Anne-Emilie Declèves)
Institut des Sciences et Techniques de la Santé
Université de Mons
Pentagone 3A, 6 Avenue du Champ de Mars
7000 Mons

Budget : 20.000 EUR

Nous avons découvert de nouvelles fonctions pour le produit du gène DUX4 qui cause la FSHD et pour son homologue DUX4c qui est aussi induit dans la pathologie. La protéine DUX4 n'est détectée, en très faible quantité, que dans quelques cellules musculaires d'individus sains alors que DUX4c est présent à faible niveau dans la plupart de ces cellules. Des travaux antérieurs suggèrent que DUX4c aurait un rôle dans la capacité du tissu musculaire à régénérer. Ces deux protéines sont connues pour leur capacité à activer des gènes dans les noyaux des cellules de muscle FSHD.

En recherchant des protéines partenaires de DUX4/4c nous avons maintenant trouvé que celles-ci pouvaient exercer des fonctions inattendues à l'extérieur des noyaux comme au niveau du « squelette » de la cellule qui est très important pour la formation des muscles et leur régénération incluant la formation de fibres de contraction fonctionnelles. Différents partenaires sont communs à DUX4 et DUX4c. L'augmentation des taux de DUX4 pourrait donc entrer en compétition avec la fonction normale de DUX4c. De même des taux trop important de DUX4c à un moment inapproprié pourraient aussi interférer avec sa fonction normale. En effet, des cellules de muscles produisant trop de DUX4 conduisent à la formation de fibres musculaires atrophiques, c'est à dire trop fines, n'ayant pas assez de « squelette » pour permettre une bonne contraction; et trop de DUX4c entraîne la formation de fibres musculaires désorganisées, çàd ne possédant plus de « squelette » structuré et donc des problèmes de contraction. La combinaison d'une surexpression de DUX4 et DUX4c entraîne quant à elle la formation de fibres à la fois trop fines et désorganisées. Ces anomalies peuvent être corrigées par des agents qui empêchent la production de DUX4 et/ou DUX4c. Nous proposons de réaliser des expériences pour comprendre ces nouvelles fonctions en dehors du noyau dans les muscles normaux et pathologiques. Nos études devraient mener à de nouvelles perspectives pour des stratégies thérapeutiques de la FSHD qui pourraient être étendues à d'autres maladies neuromusculaires présentant des problèmes de régénération ou de formation du « squelette » des cellules musculaires.

2015-2016/03 Développement d'un modèle de cellules souches embryonnaires de CMT2 afin de tester des inhibiteurs de HDAC6 améliorés.

Promoteur : Prof. Dr. Ludo Van Den Bosch
Neurobiology
Department of Neurosciences
Campus Gasthuisberg, O&N4 PB 912
Herestraat 49
B-3000 Leuven

Budget : 20.000 EUR

Par le passé, nous avons utilisé des modèles de rongeurs pour CMT2 qui sur-expriment le gène HSPB1 ou expriment une mutation endogène et inductible du gène Gars. Nous avons utilisé des neurones primaires de ganglion rachidien isolés de souris postnataux (DRG ; = sensitive). Par ailleurs, CMT2 est principalement caractérisé par la dégénération d'axones moteurs (et le nombre de DRG que l'on peut obtenir est limité).

Le premier objectif de ce projet est de générer un système de culture primaire de neurones moteurs. Nous utiliserons des cellules souches embryonnaires (H9-ESCs) afin d'introduire des mutations uniques du gène HSPB1 endogènes. Nous utiliserons la technique génomique de CRISPR-Cas9. Ces ESCs seront par la suite différenciées en neurones moteurs.

Le second objectif de ce projet est de déterminer si nous pouvons reproduire le déficit de transport axonal et la déacétylation de la protéine Tubulin que nous avons observé sur des cultures de neurones-DRG mutants issues de souris mutantes HSPB1 (d'Ydewalle et al., 2011) mais aussi sur des souris ENU-Gars (Benoy et al., en préparation). Si nous pouvons reproduire ces résultats, ces phénotypes pourront être utilisés pour développer de nouvelles méthodologies afin d'améliorer les inhibiteurs d'HDAC6.

2015-2016/04 Involvement of TRPV2 and TRPV4 channels in the pathophysiology of Duchenne muscular dystrophy. Follow up study.

Promoteur : Philippe Gailly, M.D, Ph.D.
Université catholique de Louvain
Institut de Neurosciences
Laboratoire de Physiologie cellulaire
53 av. Mounier, Bte B1.53.17
1200 Bruxelles

Budget : 20.000 EUR

La maladie de Duchenne se caractérise par une dégénérescence musculaire importante et précoce. Il s'ensuit une perte progressive de force qui est extrêmement invalidante. Nous étudions un modèle murin (souris mdx) de la maladie qui, comme le patient atteint de dystrophie, est déficient en dystrophine, une protéine du

cytosquelette. La dystrophine constitue un lien physique entre la matrice extracellulaire (laminines...) et l'actine cytosquelette. Son absence rend la membrane apparemment plus fragile et le muscle dystrophique est ainsi particulièrement sensible à la contraction excentrique (perte importante de force lors de contractions musculaires répétées accompagnées d'un allongement musculaire).

Nous avons montré précédemment que l'absence de dystrophine provoque également un contrôle anormal des certains canaux ioniques membranaires. Ceci se solde par une entrée accrue de calcium dans la fibre musculaire ce qui pourrait entraîner l'activation de protéases calcium-dépendantes appelées calpaines, provoquer un dysfonctionnement mitochondrial et ainsi mener à la mort cellulaire.

Nous avons récemment montré que parmi les canaux ioniques mal contrôlés, deux isoformes jouent un rôle particulièrement important : TRPC1 contrôle la vitesse de migration des myoblastes et leurs différenciations en myotubes ; il est donc impliqué dans la régénération du muscle ; TRPV2 (ou TRPV4) semble activé par l'étirement et son inhibition semble protéger le muscle contre les dommages causés lors d'exercices excentriques ; il joue manifestement un rôle crucial dans la physiopathologie de la maladie.

Nous proposons de décrypter les mécanismes d'activation de TRPV2 / V4 ainsi que d'en décrire les caractéristiques pharmacologiques. Une meilleure connaissance de ce canal ionique nous permettra, nous l'espérons, de développer un traitement alternatif ciblé.

2015-2016/05 Rôle senseur du récepteur métabotrope du glutamate mGluR5 dans la modulation des activités astrocytaires en conditions physiologiques et dans la sclérose latérale amyotrophique.

Promoteur : Pr Emmanuel Hermans
Full Professor Université catholique de Louvain
Research Director FNRS
Group of Neuropharmacology, Institute of Neuroscience IoNS,
Université Catholique de Louvain (UCL 54.10)
Avenue Hippocrate 54
B-1200 Brussels

Budget : 20.000 EUR

La sclérose latérale amyotrophique (maladie de Charcot) est une maladie neurodégénérative qui affecte spécifiquement les motoneurones. La mort de ces cellules qui contrôlent la motricité entraîne la paralysie accompagnée d'une importante fonte musculaire. A l'heure actuelle, la prise en charge médicale est essentiellement symptomatique et reste totalement insatisfaisante.

Alors que ce sont les motoneurones qui sont les principales victimes de la dégénérescence, il est aujourd'hui clair que les cellules gliales qui soutiennent ces neurones jouent également un rôle central dans la progression de la maladie. Ainsi,

notre groupe s'intéresse à l'adaptation de ces cellules gliales (surtout les astrocytes) au cours de la maladie. Afin de répondre au mieux aux modifications de leur environnement, les astrocytes expriment à leur surface des récepteurs à diverses molécules, dont des récepteurs à des neurotransmetteurs et en particulier au glutamate, le transmetteur excitateur majeur du système nerveux central.

Les travaux envisagés dans ce nouveau projet visent à caractériser le rôle et le contrôle physiologique de la fonction du récepteur du glutamate nommé mGluR5 présent sur les astrocytes. Ces expériences sont réalisées in vitro, sur des cultures d'astrocytes dérivées de rongeurs sains, mais aussi au départ de rongeurs transgéniques qui portent une mutation responsable de la sclérose latérale amyotrophique. Notre hypothèse, largement consolidée par des résultats de notre laboratoire propose que les récepteurs du glutamate dans les astrocytes de rongeurs développant la maladie montrent des dysfonctionnements. Ces dysfonctionnements ne permettraient pas à l'astrocyte de s'adapter de manière optimale dans les conditions de stress oxydatif et inflammatoire rencontrées dans la maladie et n'assureraient pas leur rôle fondamental de protéger les neurones. Les résultats obtenus préciseront l'utilité de cibler ces récepteurs ou leurs partenaires cellulaires pour définir des approches thérapeutiques futures de cette maladie neuromusculaire.

2015-2016/06 Les myopathies héréditaires : à la recherche des signatures de maladie en partant des génotypes simples

Promoteur : Prof. Dr. Jonathan Baets, MD, PhD
VIB - Department of Molecular Genetics
Neurogenetics Group
University of Antwerp - CDE
Universiteitsplein 1
BE-2610 Antwerpen

Budget : 20.000 EUR

Les myopathies héréditaires sont un groupe de maladies rares, caractérisées par une dysfonction des muscles striés squelettiques. Le diagnostic est basé sur des caractéristiques cliniques, les résultats d'un électromyogramme et d'un examen IRM des muscles et l'interprétation d'une biopsie musculaire.

Bien que le spectre des gènes causals pour les myopathies héréditaires soit déjà très étendu, une part importante des patients reste sans diagnostic génétique jusqu'à présent. Dans ce projet on propose d'appliquer le séquençage de nouvelle génération (NGS) pour éclaircir l'architecture génétique des myopathies héréditaires. Nous avons sélectionné 50 patients sans défauts génétiques connus. Notre objectif est d'utiliser la robustesse des techniques innovantes afin d'identifier plusieurs gènes nouveaux. Ainsi on pourra améliorer à la fois le diagnostic moléculaire et approfondir notre compréhension des mécanismes pathologiques des myopathies héréditaires. Le but final est de trouver des points d'application pour des futures stratégies thérapeutiques.

2015-2016/07 Identification de traitements pharmaceutiques potentiels à partir des mécanismes pathologiques communs de la maladie de Charcot-Marie-Tooth

Promoteur : Manisha Juneja, PhD
Peripheral Neuropathy Group
VIB Department of Molecular Genetics
University of Antwerp
Universiteitsplein 1
B-2610 Antwerpen

Budget : 20.000 EUR!

La maladie de Charcot-Marie-Tooth (CMT) est une des plus fréquentes maladies neuromusculaires héréditaires, avec une incidence de 1 sur 2500 individus. Cette maladie provoque un affaiblissement et une atrophie, des muscles du pied et de la main, qui sont la conséquence d'une dégénérescence des nerfs du système nerveux périphérique.

Après avoir travaillé sur l'identification des mutations génétiques responsables de ces maladies, notre équipe souhaite s'inscrire dans une approche translationnelle. Dans cette optique, le présent projet se propose de caractériser les mécanismes pathologiques communs (MPC) à plusieurs mutations responsables de la forme axonale de la CMT et d'identifier des composés thérapeutiques permettant de rétablir ces MPC et de traiter la maladie. Pour modéliser la CMT, nous avons choisi d'utiliser des iNeurones, des neurones développés à partir de cellules souches pluripotentes issues de biopsies de patients CMT.

Une analyse protéomique sera effectuée permettant la comparaison du protéome des iNeurones ayant les mutations associées au CMT et des iNeurones de patients d'âge et de sexe comparables. Les mécanismes pathologiques communs aux différentes mutations seront identifiés et validés in vitro et in vivo. Les MPC seront ensuite ciblés à l'aide de composés pharmaceutiques connus pour interagir avec ces MPC. Les composés thérapeutiques sélectionnés seront ensuite testés sur les iNeurones afin d'établir lesquels permettent de rétablir les MPC. Plus tard, des études pré-cliniques permettront d'évaluer le potentiel thérapeutique de ces composés.

Cette étude est la première impliquant de multiples gènes responsables de la CMT et, par là-même, revêt un potentiel thérapeutique important.

2015-2016/08 Étude fonctionnelle de la signature microARN propre aux myopathies mitochondriales

Promoteurs : Professeur Patsy Renard
Professeur Thierry Arnould
Unité de Recherche en Biologie Cellulaire (URBC)
Namur Research Institute for Life Science (NARILIS)
Université de Namur

Budget : 20.000 EUR

Les mitochondries sont des organites subcellulaires qui abritent la chaîne de transport d'électrons mitochondriale, principale productrice d'énergie de la cellule. Bien que ces organites contiennent un petit génome qui leur est propre, appelé génome mitochondrial, la plupart des protéines présentes dans les mitochondries sont codées par le génome localisé dans le noyau. Un « dialogue » permanent entre mitochondries et noyau permet d'assurer l'expression adéquate des gènes nucléaires, nécessaire au bon fonctionnement des mitochondries.

Les myopathies mitochondriales sont causées par des altérations génétiques qui influencent directement le fonctionnement de la chaîne de transport d'électrons de la mitochondrie, que ces défauts génétiques proviennent du génome mitochondrial ou du génome nucléaire. Le mauvais fonctionnement des mitochondries entraîne, entre autres, un déficit énergétique, ce qui explique que les premiers symptômes affectent surtout les tissus musculaires et neuronaux, les principaux consommateurs d'énergie. Le dysfonctionnement des mitochondries affecte également le dialogue entre mitochondries et noyau, ce qui entraîne des modifications d'expression des gènes nucléaires. Bien que plusieurs acteurs protéiques de ce dialogue soient déjà identifiés, nous pensons que des acteurs d'une autre nature, appelés microARNs, sont probablement aussi impliqués dans ce dialogue.

Ce projet vise à identifier les microARNs qui sont activés en réponse à un dysfonctionnement mitochondrial, typique des myopathies mitochondriales, et à comprendre leur rôle dans le contrôle de l'expression génique en réponse à un dysfonctionnement mitochondrial. Ce type de connaissance pourrait dégager de nouvelles perspectives dans le domaine des thérapies des maladies mitochondriales

2015-2016/09 Stimulation des récepteurs à l'adiponectine : une stratégie thérapeutique contre les effets délétères du déconditionnement musculaire

Promoteurs : Prof. Alexandre LEGRAND, co-P.I. : Dr. Alexandra Tassin, Laboratoire de Physiologie et Réadaptation Respiratoire, Institut des Sciences et Technologies de la santé, Université de Mons (UMONS), Avenue du Champ de Mars, 6, 7000 – Mons

Budget : 20.000 EUR

L'adiponectine est une hormone produite principalement par le tissu adipeux. Elle exerce ses actions via des récepteurs que l'on retrouve au niveau de différents organes (foie, cœur, vaisseaux sanguins, muscle strié squelettique). Connue pour ses effets bénéfiques sur le métabolisme (anti-diabétique, hypolipidémiant) et sur l'inflammation, l'adiponectine a aussi une action protectrice sur le muscle cardiaque et le système cardio-vasculaire. Les stratégies visant à augmenter ses effets sont actuellement considérées comme prometteuses dans le contexte des maladies associées à l'obésité.

Les effets de l'Ad sur le tissu musculaire sont moins connus mais différentes études

suggèrent que la perte des actions protectrices de l'adiponectine pourrait constituer un facteur aggravant dans de nombreuses maladies du muscle, héréditaires ou acquises. Grâce à une étude précédemment financée par l'ABMM, nous avons pu démontrer que l'entraînement physique chez la souris est capable d'augmenter le nombre de récepteurs musculaires à l'Ad, sensibilisant donc le muscle à l'action de cette hormone. Par contre, les effets de la sédentarité sur les composants de voie de l'adiponectine ne sont pas connus, même si une diminution de l'activité physique complique de très nombreuses affections.

Le premier objectif de ce projet sera d'étudier les effets de l'immobilisation sur la voie de l'adiponectine dans un modèle de souris. Notre second objectif sera d'étudier l'efficacité d'une substance stimulant le récepteur à l'Ad à contrer les effets délétères de cette immobilisation. Finalement, les effets bénéfiques potentiels de ce composé sur la régénération musculaire seront étudiés in vitro sur des fibres musculaires isolées.

Ces connaissances pourront servir de base à l'élaboration d'un traitement visant à maintenir les effets protecteurs de l'adiponectine sur le muscle et ce, dans de nombreuses pathologies musculaires, dans le but d'en ralentir la progression et d'améliorer la qualité de vie des patients.

2015-2016/10 Caractérisation de l'accumulation des osmolytes dans les tissus musculaires de patients atteints de myopathies inflammatoires idiopathiques et de la dystrophie musculaire de Duchenne

Promoteur : Boel De Paepe, PhD
Post-doctoral Reseacher
Ghent University
Neuromuscular Reference Center & Department of Neurology
Laboratory for Neuropathology
prof. dr. Jan De Bleecker
UZ 10K12E
De Pintelaan 185
9000 Ghent

Budget : 20.000 EUR

Les Myopathies Inflammatoires Idiopathiques sont dues au malfonctionnement du système immunitaire, aussi désignées sous le nom de maladies auto-immunitaires.

Les myopathies inflammatoires comportent différentes entités, parmi la dermatomyosite, la polymyosite et la myosite à inclusions sont les mieux connues. La Maladie de Duchenne, au contraire, est une maladie des muscles liée à la mutation du gène de la dystrophine, une protéine essentielle pour le fonctionnement normal du muscle. Ainsi que dans les myopathies inflammatoires, les muscles des patients atteints de la Maladie de Duchenne souffrent d'infiltration inflammatoire important.

Dans les tissus humains, différentes interactions existent entre les voies inflammatoires et les voies osmotiques, dont la nature exacte est encore mal connue.

Grâce à ce projet, nous enquêterons sur le rôle des processus osmo-régulateurs dans les maladies qui causent d'inflammation musculaire. En effet, afin de pouvoir fonctionner correctement, les cellules doivent maintenir des conditions iso-osmotiques, accumulent des osmolytes organiques générés ou importés par des transporteurs membranaires. Ainsi les tissus réussissent à rétablir l'équilibre cellulaire sans compromettre les fonctions vitales de cette dernière. L'objectif de ce projet est bien la caractérisation approfondie de la voie de signalisation moléculaire responsable pour l'accumulation des osmolytes dans les muscles des patients. Ces études devraient nous permettre de mieux comprendre la pathophysiologie de la Maladie de Duchenne et les Myopathies Inflammatoires, aidant ainsi le développement d'une stratégie thérapeutique innovante.

2015-2016/11 CARACTERISATION DES MECANISMES MOLECULAIRES CONTROLANT LA SPECIFICATION DES INTERNEURONES V1 ET ETUDE DE LEUR IMPLICATION DANS LA SCLEROSE LATERALE AMYOTROPHIQUE

Promoteur : Bellefroid Eric
Université Libre de Bruxelles
Institut de Biologie et de médecine Moléculaire, ULB Neuroscience Institute
Rue des Profs. Jeener et Brachet, 12
6041 Gosselies

Budget : 20.000 EUR

La sclérose latérale amyotrophique, également nommée maladie de Charcot, est une maladie neurodégénérative des neurones moteurs. La perte de ces neurones qui contrôlent la motricité entraîne une paralysie progressive de l'ensemble de la musculature accompagnée d'une fonte musculaire. Aucun traitement efficace n'existe actuellement pour empêcher le déclenchement ou retarder l'évolution de cette maladie.

Les mécanismes à l'origine de la dégénérescence spécifique des neurones moteurs sont actuellement encore mal connus. Une des causes possibles de la maladie serait un processus d'excitotoxicité dû à une inhibition insuffisante de leur activité. Celle-ci serait liée à la dégénération et la perte d'un autre type particulier de cellules nerveuses, les interneurones inhibiteurs V1, qui interviennent comme chaînon intermédiaire dans les circuits nerveux contrôlant les mouvements rythmiques de la locomotion et qui répriment directement l'activité des motoneurones.

Dans notre laboratoire, nous avons récemment découvert un gène (Prdm12) codant pour un régulateur clé de la formation de ces interneurones inhibiteurs V1. Ainsi, dans les souris où ce gène a été invalidé, aucun neurone inhibiteur V1 ne se différencie. Malgré son importance dans la spécification de ces interneurones inhibiteurs V1, le mécanisme d'action précis de ce facteur Prdm12 reste mal connu.

Notre objectif dans ce projet est donc, d'une part, de mieux comprendre le mécanisme d'action de ce facteur Prdm12 dans la génération de cette importante population d' interneurones inhibiteurs et, d'autre part, d'analyser dans notre lignée

de souris déficiente pour le gène Prdm12 les conséquences de l'absence de neurones V1 sur la génération et la survie des neurones moteurs. Les travaux que nous proposons devraient permettre de mieux définir le rôle des interneurons inhibiteurs V1. Ils pourraient ainsi permettre le développement de nouvelles stratégies thérapeutiques de cette maladie neuromusculaire. Le gène Prdm12 contrôlant également le développement d'autres types spécifiques de cellules nerveuses, notamment celles impliquées dans la perception de la douleur, les résultats de cette étude pourraient également avoir un impact dans le traitement de la douleur.

PROJET 2014/1 - UCL - Pr Frédéric CLOTMAN

Caractérisation d'une nouvelle population d'interneurones médullaires et de sa réactivation après lésion de la moelle épinière adulte

Budget : 20.000 EUR

Les mouvements de notre corps, comme le fait de saisir un objet ou de nous déplacer, sont commandés par notre cerveau mais contrôlés par des circuits nerveux localisés dans la moelle épinière. Ces circuits sont composés de neurones dits "moteurs", qui commandent directement les contractions de nos muscles, et d'interneurones "régulateurs" qui modulent l'activité des neurones "moteurs". Les interneurons "régulateurs" contrôlent par exemple la vitesse de notre locomotion ou l'alternance gauche-droite de nos membres inférieurs qui nous permet d'avancer en marchant plutôt qu'en sautant à pieds joints.

Alors qu'il est communément admis que toutes les populations neuronales de la moelle épinière sont connues, nous avons découvert une population de neurones qui était inconnue jusqu'ici. L'objectif de notre projet de recherche est de mieux connaître les caractéristiques de ces cellules et de comprendre quel rôle elles jouent dans le contrôle du mouvement et, en particulier, de la locomotion.

Par ailleurs, des expériences récentes montrent que des cellules de cette population sont massivement produites après une lésion de la moelle épinière, ce qui suggère que ces cellules pourraient jouer un rôle après la lésion et dans le phénomène de récupération fonctionnelle qui s'ensuit dans certains cas. Nous voulons comprendre pourquoi ces cellules sont produites après une telle lésion, et si leur présence exerce une influence positive ou négative sur la récupération fonctionnelle.

PROJET 2014/2 - UANTWERPEN - Pr Dr Albena JORDANOVA

Chemical genetic screen for candidate drugs rescuing CMT-associated phenotypes in Drosophila

Budget : 20.000 EUR

La neuropathie de Charcot-Marie-Tooth (CMT) est une des maladies neuromusculaires héréditaires la plus rencontrée chez des hommes. Ce desordre est

caractérisé par une atrophie musculaire progressive, la perte sensorielle et les déformations osseuses. Le traitement des CMT patients n'est pas efficace car il n'existent pas des médicaments capable d'arrêter ou de ralentir la progression de la maladie. Quatre différentes aminoacyl-tARN synthétases sont étiologiquement liées à CMT et des mutations dans l'une d'elles –tyrosyl-tARN synthétase (YARS) provoquent le type C dominant intermédiaire de CMT (DI-CMTC).

Dans ce projet je vais utiliser le modèle de la drosophile DI-CMTC qui presque ressemble aux caractéristiques de la maladie comme une plate-forme pour la découverte préclinique des médicaments pour CMT. Par l'utilisation de ce système in vivo je testerai l'effet pharmacologique des petites molécules qui sont inoffensives pour des l'homme. Tout d'abord ces composés seront étudiés pour leur capacité à supprimer le développement létal de la mouche causé par l'expression ubiquitaire d'un des allèles qui cause de DI-CMTC chez YARS. En plus des essais de validation seront utilisés pour identifier des candidates des médicaments les plus puissants capables de guérir deux différent phénotypes neuronaux dans des mouches mutantes qui sont biologiquement pertinents à la maladie.

La drosophila a récemment gagné la popularité dans le développement des médicaments et voila pourquoi des études similaires n'étaient pas réalisés pour CMT. Cette étude va mettre en évidence des médicaments candidats ayant le potentiel de guérir DI-CMTC et avec d'éventuels effets thérapeutiques sur d'autres formes de neuropathies héréditaires ou acquises.

PROJET 2014/3 - ULG - Pr Vincent SEUTIN

Is the excitability of monoaminergic neurons abnormal in a mouse model of Steinert's disease ?

Budget : 20.000 EUR

La maladie de Steinert ou dystrophie myotonique de type 1 (DM1) est la plus fréquente des dystrophies musculaires de l'adulte. Sa transmission est autosomique dominante et elle est associée à des anomalies au locus 19q13-2 (un nombre anormalement répété des triplets CTG). La maladie de Steinert est caractérisée par une myotonie et par une atteinte multisystémique comme un déficit musculaire, des troubles du rythme et/ou de conduction cardiaque, une cataracte, une atteinte endocrinienne et des troubles du sommeil. A côté de ces caractéristiques, les patients DM1 éprouvent des difficultés dans leurs activités quotidiennes, par exemple leur vie professionnelle. Ces caractéristiques sont vécues par les patients et les parents comme particulièrement débilants. De nombreuses études ont démontré que la somnolence diurne interfère chez ces patients avec le travail, les responsabilités familiales, la vie sociale et la capacité d'accomplir des tâches quotidiennes. Les anomalies comportementales chez les patients DM1, tels que somnolence diurne, hypersomnie et le trouble d'hyperactivité avec déficit de l'attention sont dévastatrices et ont un impact important sur la qualité de vie des patients et de leur entourage. Afin de comprendre quels changements moléculaires et fonctionnels sont à la base des anomalies du cycle veille-sommeil chez les

patients DM1, nous allons prendre avantage du modèle murin DMSXL. Le DMSXL est un modèle animal transgénique porteur de > 1000 CTG répétitions et développe des caractéristiques typiques de la maladie. Dans ce projet pilote, nous allons comparer par des méthodes électrophysiologiques l'excitabilité des neurones sérotoninergiques et noradrénergiques issus d'animaux transgéniques et de type sauvage, en utilisant à la fois des expériences extracellulaires et de patch-clamp dans des tranches de cerveau aiguës. Pris ensemble, les résultats de ces deux types d'expériences nous permettront de déterminer si ce modèle murin de la maladie présente des anomalies de l'excitabilité intrinsèque ou des afférences synaptiques de ces deux grands types de neurones. Si c'est le cas, nous pourrions émettre une hypothèse quant à la nature du déficit fonctionnel présent chez les patients.

PROJET 2014/4 - UCL - Pr Emmanuel HERMANS

Rôle de l'AMP kinase dans l'adaptation métabolique des astrocytes lors de processus inflammatoires dans la moelle épinière

Budget : 20.000 EUR

La sclérose latérale amyotrophique (maladie de Charcot) est une maladie neurodégénérative qui affecte spécifiquement les motoneurones. La mort de ces cellules qui contrôlent la motricité entraîne la paralysie accompagnée d'une importante fonte musculaire. A l'heure actuelle, la prise en charge médicale est essentiellement symptomatique.

Alors que ce sont les motoneurones qui sont les principales victimes de la dégénérescence, il est aujourd'hui clair que les cellules gliales qui soutiennent ces neurones jouent également un rôle central dans la progression de la maladie. Ainsi, notre groupe s'intéresse à l'adaptation de ces cellules gliales (surtout les astrocytes) au cours de la maladie. Les astrocytes assurent l'essentiel des activités métaboliques dans le système nerveux central. Ils stockent et fournissent des nutriments aux neurones et leurs activités neuroprotectrices consomment des quantités importantes d'énergie.

Depuis deux ans, nous avons décidé d'examiner spécifiquement les modifications des fonctions métaboliques dans les astrocytes exposés à des stress métaboliques et inflammatoires. Nous proposons l'hypothèse que l'enzyme AMP kinase joue un rôle déterminant dans l'activation de ces astrocytes et dans l'adaptation des astrocytes au sein des lésions de la moelle épinière durant la sclérose latérale amyotrophique. Cette enzyme ubiquitaire joue un véritable rôle de jauge métabolique cellulaire. En effet, lorsque la cellule dispose de peu de ressources d'énergie sous forme d'ATP, l'AMP kinase inhibe les réactions consommatrices d'ATP et favorise les réactions qui en produisent

Les travaux envisagés dans ce nouveau projet visent à mesurer l'expression et l'activité de l'AMP kinase des astrocytes dans des conditions physiologiques et dans le contexte de la sclérose latérale amyotrophique et à étudier les effets de la modification de l'activité de l'AMP kinase sur la progression de la maladie. Ces

expériences sont réalisées in vitro, sur des cultures d'astrocytes, mais également in vivo, en croisant des animaux d'une lignée développant la neuropathie et ceux d'une lignée dépourvue d'AMP kinase. Ces animaux ont été à présent générés au sein de notre groupe et l'étude de l'évolution de la maladie dans des animaux issus de ces croisements permettra de valider ou non l'hypothèse du rôle de l'AMP kinase dans la sclérose latérale amyotrophique. Les résultats obtenus préciseront l'utilité de poursuivre des recherches dans cet axe pour définir des approches thérapeutiques futures de cette maladie neuromusculaire.

PROJET 2014/5 - UMONS - Dr Frédérique COPPÉE

Etude du défaut de régénération et de la fibrose dans la dystrophie musculaire facioscapulohumérale

Budget : 20.000 EUR

La dystrophie Facioscapulohumérale (FSHD) est une maladie héréditaire qui entraîne une fonte progressive des fibres musculaires progressant du haut vers le bas du corps. Malgré leurs altérations importantes les muscles de personnes atteintes de la FSHD présentent très peu de régénération. De plus, on observe un dépôt excessif du tissu de soutien qui entoure les fibres musculaires (tissu conjonctif). Il s'agit d'un phénomène de fibrose. Ce tissu de soutien (appelé matrice extracellulaire) est constitué de nombreuses protéines filamenteuses telles que les collagènes. Ce réseau entoure également les cellules souches musculaires (cellules satellites) situées en périphérie des fibres. En réponse à une lésion d'un muscle, ces cellules peuvent se mettre à proliférer, puis lorsqu'une quantité suffisante de cellules seront formées, elles viendront fusionner avec les fibres lésées pour régénérer le muscle. La matrice extracellulaire contribue donc à l'efficacité de la réponse des cellules satellites suite à une lésion du muscle.

Nous avons déjà pu montrer un épaissement de cette matrice extracellulaire sur des biopsies de muscles FSHD ainsi qu'une anomalie de la production de certaines de ses protéines dans des cellules de muscle FSHD en culture au laboratoire. Dans ce projet, nous voulons confirmer ces premiers résultats sur des coupes de muscles supplémentaires. Ensuite, nous voulons analyser la production de ces différentes protéines (telles que les collagènes) par des cellules en culture que nous avons purifiées à partir de biopsies musculaires d'individus sains ou atteints de FSHD. Nous rechercherons si les mêmes anomalies se retrouvent sur des biopsies musculaires FSHD et saines. Enfin, nous voulons aussi étudier dans ce processus le rôle du gène DUX4 qui cause la FSHD et/ou du gène DUX4c très semblable, aussi activé dans la FSHD, et qui joue un rôle dans la prolifération des cellules de muscle.

Nous pensons que cette étude permettra une meilleure compréhension des anomalies de la matrice extracellulaire et du défaut de régénération musculaire observé dans la FSHD.

PROJET 2014/6 - UMONS - Pr Alexandre LEGRAND

Effet du conditionnement musculaire sur les formes multimériques d'adiponectine: quelles implications pour les myopathies ?

Budget : 20.000 EUR

L'adiponectine est une hormone sécrétée principalement par le tissu adipeux et que l'on trouve dans le sang sous différentes formes : la forme globulaire (comprenant un domaine de la protéine complète) et les formes monomérique, trimérique, hexamérique et multimérique, selon le nombre de sous-unités qu'elle présente. L'adiponectine exerce ses effets biologiques via des récepteurs spécifiques situés au niveau d'organes cibles telles que le foie, le cœur, l'endothélium des vaisseaux sanguins et le muscle strié squelettique. Connue pour ses effets anti-diabétique et hypolipidémiant, l'adiponectine présente aussi une action protectrice sur la paroi des vaisseaux sanguins, ainsi que des effets anti-inflammatoires, anti-oxydants et cardioprotecteur. Bien que cette hormone soit beaucoup étudiée pour toutes ces propriétés, le rôle physiologique spécifique à chaque forme de l'adiponectine n'a pas encore été complètement élucidé.

Notre étude se focalise sur le lien entre l'adiponectine et la fonction musculaire. En effet, des études réalisées dans un modèle de souris ont démontré qu'un taux normal d'adiponectine était nécessaire pour une structure et une fonction musculaire correcte. De plus, certaines études montrent que l'entraînement à l'effort peut modifier le taux d'adiponectine du plasma ainsi que le niveau de ses récepteurs. Cependant, l'effet de l'entraînement semble dépendre du type d'exercice et les conséquences sur les différentes formes d'adiponectine est encore inconnu. De même, l'effet de la sédentarité sur le taux d'adiponectine n'est pas connu. La perte des actions protectrices de l'adiponectine pourrait constituer un facteur aggravant dans de nombreuses maladies du muscle, héréditaires ou acquises.

Le premier objectif de notre projet est d'étudier les variations du taux des différentes formes d'adiponectine suite à un entraînement à l'effort ou suite à une immobilisation, dans un modèle de souris entraînées sur tapis roulant ou plâtrées au niveau des membres postérieurs.

Notre second objectif sera de confirmer le rôle protecteur de l'adiponectine sur la fonction musculaire et de déterminer quelle(s) formes d'adiponectine sont les plus actives dans ce contexte.

Ces connaissances pourront servir de base à l'élaboration d'un traitement visant à maintenir les effets protecteurs de l'adiponectine sur le muscle et ce, dans de nombreuses pathologies musculaires, dans le but d'en ralentir la progression et d'améliorer la qualité de vie des patients.

PROJET 2013/1 - KU LEUVEN - Pr Dr Ludo VAN DEN BOSCH

HDAC6 inhibition as a therapeutic strategy in mouse models of GARS- or mitofusin-induced Charcot-Marie-Tooth disease

Budget : 20.000 EUR

Inhibition de l'enzyme HDAC6 comme stratégie thérapeutique dans un modèle souris pour la maladie de Charcot-Marie-Tooth provoquée par GARS ou mitofusine mutée

La maladie de Charcot-Marie-Tooth est la plus fréquente des maladies héréditaires du système nerveux périphérique affectant 1 individu sur 2500. Les symptômes cliniques comprennent une dégénérescence progressive des muscles distaux des membres, une diminution ou absence des réflexes des tendons, des déformations du pied, une démarche perturbée et une perte de sensation. D'un point de vue électrophysiologique la maladie CMT est classifiée en deux groupes majeurs: les formes de démyélinisation (type 1) et les formes axonales (type 2). Il y a des mutations missense différentes dans le gène qui encode „le small heat shock protein“ (Hsp27/HSPB1) et ils sont la cause de la CMT2.

Avec l'aide financière de l'ABMM, nous avons créé des souris transgéniques qui expriment la protéine HSPB1 mutée qui est une des causes génétiques de la CMT. Ces souris montrent les mêmes signes que les patients et nous pouvons guérir ce modèle CMT2 par un traitement avec un inhibiteur („tubastatin A“) de l'enzyme „histone déacétylase 6“ (HDAC6). HDAC6 est l'une des enzymes les plus importantes dans les nerfs périphériques: cette enzyme joue un rôle important dans l'élimination des protéines agrégées et dans la régulation du transport axonale.

Le but de ce projet est d'étudier le potentiel thérapeutique des inhibiteurs HDAC6. Par conséquent, nous allons étudier si HDAC6 inhibiteurs ont un effet thérapeutique dans deux autres modèles murins de CMT2. Nous allons nous concentrer sur deux modèles de souris existantes de CMT2: celui qui contient une mutation endogène dans le gène pour le synthétase glycyl-tARN (Gars) et un autre surexprimant humain mutant mitofusine 2 (MFN2). Ces modèles de souris montrent un phénotype qui ressemble le phénotype du mutant HSPB1 souris transgénique exprimant le HSPB1 mutée ainsi que celle des CMT2 patients. Nous allons étudier si et comment la suppression sélective de l'enzyme HDAC6 influence le processus de la maladie CMT2.

En examinant si l'effet thérapeutique des inhibiteurs de la HDAC6 est également présent dans d'autres neuropathies héréditaires, nous espérons élargir le potentiel thérapeutique de l'inhibition sélective de la HDAC6. Nous espérons, à long terme, que des inhibiteurs sélectifs pour la HDAC6 peuvent être développés comme traitement pour la CMT et les maladies apparentées.

PROJET 2013/2 - KU LEUVEN - Pr Dr Philip VAN DAMME

Exploration of neurodegenerative mechanisms of C9orf72 repeat expansions in ALS

Budget : 20.000 EUR

La Sclérose Latérale Amyotrophique (SLA) est une maladie neurodégénérative mortelle caractérisée par une perte des neurones moteurs supérieurs et inférieurs. Le processus neurodégénératif ne se limite pas au système moteur chez certains patients avec des altérations dans les régions fronto-temporales. La SLA est héréditaire dans 10% des cas. Plusieurs mutations ont été identifiées en SLA: des mutations du SOD1, le TARDBP et le FUS. Récemment, une répétition hexanucléotide expansé (GGGGCC)_n dans le gène C9orf72 a été découvert comme la cause principale de la SLA responsable pour jusqu'à 50% des cas familial et 10% des cas sporadiques. Comment ces expansions cause de la dégénérescence des motoneurons n'est pas connue. Plusieurs hypothèses ont été avancées. Le but de ce projet est d'étudier les mécanismes de la maladie dans des cellules dérivées de patients.

PROJET 2013/03 - UCL - Pr Dr Philippe GAILLY

Gating mechanisms and pharmacology of TRPV2 and TRPV4 channels. Involvement in Duchenne muscular dystrophy.

Budget : 20.000 EUR

La maladie de Duchenne se caractérise par une dégénérescence musculaire importante et précoce. Il s'ensuit une perte progressive de force qui est extrêmement invalidante. Nous étudions un modèle murin (souris mdx) de la maladie qui, comme le patient atteint de dystrophie, est déficient en dystrophine, une protéine du cytosquelette. La dystrophine constitue un lien physique entre la matrice extracellulaire (laminines...) et l'actine cytosquelette. Son absence rend la membrane apparemment plus fragile et le muscle dystrophique est ainsi particulièrement sensible à la contraction excentrique (perte importante de force lors de contractions musculaires répétées accompagnées d'un allongement musculaire). Nous avons montré précédemment que l'absence de dystrophine provoque également un contrôle anormal des certains canaux ioniques membranaires. Ceci se solde par une entrée accrue de calcium dans la fibre musculaire ce qui pourrait entraîner l'activation de protéases calcium-dépendantes appelées calpaines, provoquer un dysfonctionnement mitochondrial et ainsi mener à la mort cellulaire. Nous avons récemment montré que parmi les canaux ioniques mal contrôlés, deux isoformes jouent un rôle particulièrement important : TRPC1 contrôle la vitesse de migration des myoblastes et leurs différenciations en myotubes ; il est donc impliqué dans la régénération du muscle ; TRPV2 semble activé par l'étirement et son inhibition semble protéger le muscle contre les dommages causés lors d'exercices excentriques ; il joue manifestement un rôle crucial dans la physiopathologie de la maladie.

Nous proposons de décrypter les mécanismes d'activation de TRPV2 ainsi que d'en décrire les caractéristiques pharmacologiques. Une meilleure connaissance de ce canal ionique nous permettra, nous l'espérons, de développer un traitement alternatif ciblé.

PROJET 2013/4 - UGENT - Pr Dr Jan DE BLEECKER

Rôle des mécanismes osmoprotectifs dans les myopathies inflammatoires et la maladie de Duchenne

Budget : 20.000 EUR

La Maladie de Duchenne (MD) est une maladie des muscles liée à la mutation du gène de la dystrophine. Cette protéine est essentielle pour l'anatomie et le fonctionnement normal du muscle. Les Myopathies Inflammatoires Idiopathiques (MII) sont elles, au contraire, dues au mal fonctionnement du système immunitaire, aussi désignées sous le nom de maladies auto-immunitaires. Les MII les plus connues étant la dermatomyosite (DM), la polymyosite (PM) et la myosite à inclusion (MAI). Dans ce projet, nous allons nous pencher sur le rôle que peut jouer l'osmose cellulaire au sein de MD versus MII. En effet, afin de pouvoir fonctionner correctement, la cellule doit conserver sa concentration en eau et en composants moléculaires le plus stable possible. Dans MD, l'influx de calcium dans la cellule due à la malformation de la dystrophine perturbe cet équilibre. La cellule procède alors au retour à la normale par l'intermédiaire de l'activation entre autres de la "protein kinase A-anchoring protein 13 (AKAP13= Brx)" et la "nuclear factor of activated T-cells 5 (NFAT5)". Ces deux molécules vont activer l'ADN au sein de la cellule qui alors se met à produire des osmolytes organiques qui vont réussir à rétablir l'équilibre cellulaire sans compromettre les fonctions vitales de cette dernière. NFAT5 doit être phosphorylée (NFAT5-P) afin de devenir active. L'expression de Brx et NFAT5-P sera étudiée dans des coupes musculaires de patients atteints de MD et MII, ainsi que dans des cellules musculaires cultivées en laboratoire sous des conditions similaires à celles liées aux différentes maladies et soumises à différents stress osmotiques par addition de composants tel que du chlorure de sodium. L'étude approfondie de Brx et NFAT5-P et de leur comportement au sein de MD et MII devrait nous permettre de mieux comprendre la pathophysiologie de ces maladies, offrant ainsi la possibilité d'échaffauder une stratégie thérapeutique expérimentale.

PROJET 2013/05 - UMONS - Dr Laetitia MESPOUILLE

Synthesis of biodegradable polymer vectors for efficient transport and delivery of antisense oligonucleotide in the treatment of FSHD or other muscle disorders.

Budget : 20.000 EUR

Les oligonucleotides antisens (AOs) sont récemment apparus comme une stratégie thérapeutique prometteuse pour des maladies héréditaires comme la dystrophie

musculaire de Duchenne (DMD). Par leur ciblage de l'ARN messager ils permettent de restaurer l'expression d'une forme plus courte mais fonctionnelle de la dystrophine, la protéine dont l'absence cause cette maladie. Leur usage est cependant limité à cause de leur élimination rapide de la circulation sanguine et l'impossibilité de les diriger spécifiquement vers les tissus musculaires. Cette demande de subsides pour un an s'intègre dans un projet de recherche plus large qui a pour but de développer de nouveaux nano- transporteurs composés de polymères synthétiques capables de protéger l'AO contre une dégradation prématurée. Ces nanoparticules consisteront en un polymère biocompatible, qui sera décoré de substances capables de reconnaître spécifiquement des cellules musculaires pour les cibler.

Nous collaborons pour ce projet avec des équipes (Prof. S. Wilton, Murdoch University, Australie, et Prof. A. Belayew, Université de Mons) qui ont développé des AOs pour empêcher l'expression de la protéine toxique DUX4 qui cause une autre dystrophie musculaire héréditaire, la FSHD. Les avantages de ces compétences dans le domaine des AOs et de la FSHD seront exploités pour développer un modèle d'administration ciblée d'agent thérapeutique pour la FSHD. Par la suite ce modèle pourra être étendu à d'autres pathologies musculaires.

Au cours de cette année nous synthétiserons plusieurs polymères pour constituer ces nanoparticules et les analyserons sur plusieurs points: stabilité du polymère dans du milieu physiologique, cytotoxicité sur des cultures de cellules de muscle humain au laboratoire, et efficacité de l'incorporation des AOs. Enfin, nous analyserons l'effet biologique des AOs administrés par l'intermédiaire de ces nanoparticules à des cultures de cellules de muscles humains afin d'évaluer leur efficacité d'entrée dans les cellules ainsi que leur effet sur la suppression de DUX4 et de son activité toxique.

PROJET 2013/06 - UANTWERPEN - Dr Jonathan BAETS

Whole-exome sequencing of rare hereditary neuropathies: A model to unravel the molecular groundwork of axonal degeneration in the peripheral nervous system

Budget : 20.000 EUR

Les neuropathies héréditaires autonomiques et sensorielles (HSAN) et les neuropathies héréditaires motrices (HMN) forment deux groupes de maladies neurodégénératives du système nerveux périphérique. HSAN est caractérisée par une perte sensitive profonde souvent compliquée par des ulcères-mutilations distales nécessitant parfois l'amputation des extrémités distales des membres. HMN est caractérisée par une atrophie en faiblesse musculaire profonde qui cause des troubles de marche nécessitant l'emploi d'une chaise roulante. Même si le spectre des gènes causaux pour HSAN et HMN est déjà très étendu, la majorité des patients reste sans diagnose génétique jusqu'à présent. En plus, on n'a qu'une compréhension partielle des mécanismes fondamentaux qui causent ces formes de dégénération axonale. Dans ce projet on propose d'appliquer le séquençage de nouvelle génération (NGS) pour éclaircir l'architecture génétique des HSAN et HMN. A cet effet, nous avons sélectionné 32 patients de 16 familles sans défaut génétiques

connues. Notre objectif est d'utiliser la robustesse des techniques innovateurs afin d'identifier plusieurs gènes nouvelles pour ces maladies. Ainsi on pourra améliorer à la fois le diagnostic moléculaire et approfondir notre compréhension des mécanismes pathologiques des maladies neurodégénératives du système nerveux périphérique. Le but final est de trouver des points d'applications pour des futures stratégies thérapeutiques.

PROJET 2013/07 - UA - Dr Delphine BOUHY

Rôle du métabolisme des ARN dans la maladie de Charcot-Marie-Tooth causée par une mutation du gène HSPB1

Budget : 20.000 EUR

La maladie de Charcot-Marie-Tooth (CMT) est une des plus fréquentes maladies neuromusculaires héréditaires, avec une incidence de 1 sur 2500 individus. Cette maladie provoque un affaiblissement et une atrophie musculaire des membres inférieurs, des muscles du pied et de la main, qui sont la conséquence d'une dégénérescence des nerfs du système nerveux périphérique.

Notre équipe s'intéresse aux mutations génétiques responsables de ces maladies et a identifié une mutation du gène HSP27 qui provoque ces neuropathies périphériques. Ce gène code pour la petite protéine de choc thermique HSPB1. Cette protéine ubiquitaire est exprimée dans plusieurs types de cellules et joue un rôle important dans la protection de la cellule lors de situations de stress (comme un choc thermique ou un traumatisme,...).

Les résultats de précédents travaux effectués au sein de notre laboratoire démontrent une interaction jusqu'alors inconnue entre HSPB1 et une protéine liée aux ARN que nous appellerons pIARN. De plus, la mutation de HSPB1 qui est responsable d'une forme sévère de la maladie de CMT fait preuve d'une affinité anormale pour cette protéine. PIARN fait partie de la famille des protéines qui se lient aux ARN messagers pour en réguler la translation, le transport et la dégradation. Ce qui suggère que HSPB1 interviendrait dans la régulation des ARN messagers par le biais de son interaction avec pIARN. Le transport et la régulation des ARN messagers sont particulièrement importants dans les cellules fortement polarisées comme les neurones, où ils sont, entre autre, nécessaires au fonctionnement des synapses. Par ailleurs, des mutations dans d'autres protéines liées à des ARN ont été impliquées dans des maladies touchant spécifiquement les neurones moteurs. Ceci laisse penser qu'un déficit dans la régulation des ARN messagers pourrait également jouer un rôle dans la maladie de CMT causée par une mutation de la protéine HSPB1. Afin de tester cette hypothèse, nous envisageons d'étudier les effets de l'interaction entre HSPB1 et pIARN sur le métabolisme des ARN messagers ainsi que l'impact des mutations du gène HSPB1 sur ces fonctions. Nous analyserons également le rôle d'un déficit du métabolisme des ARN dans les mécanismes pathologiques aboutissant à la maladie de CMT.

PROJET 2013/08 - UNAMUR - Pr Patsy RENARD, Pr Thierry ARNOULD

Etude de la signature d'expression génique propre aux myopathies mitochondriales et recherche des régulateurs transcriptionnels impliqués.

Budget : 20.000 EUR

Les mitochondries sont des organites subcellulaires qui abritent la chaîne de transport d'électrons mitochondriale, principale productrice d'énergie de la cellule. Bien que ces organites contiennent un petit génome qui leur est propre, appelé génome mitochondrial, la plupart des protéines présentes dans les mitochondries sont codées par le génome localisé dans le noyau. Un « dialogue » permanent entre mitochondries et noyau permet d'assurer l'expression adéquate des gènes nucléaires, nécessaire au bon fonctionnement des mitochondries.

Les myopathies mitochondriales sont causées par des altérations génétiques qui influencent directement le fonctionnement de la chaîne de transport d'électrons de la mitochondrie, que ces défauts génétiques proviennent du génome mitochondrial ou du génome nucléaire. Le mauvais fonctionnement des mitochondries entraîne un déficit énergétique (entre autres), ce qui explique que les premiers symptômes touchent surtout les tissus musculaires et neuronaux, les principaux consommateurs d'énergie. Le dysfonctionnement des mitochondries affecte également le dialogue entre mitochondries et noyau, ce qui entraîne des modifications d'expression des gènes nucléaires. Plusieurs acteurs protéiques de ce dialogue sont déjà identifiés, mais pas tous. De plus, des acteurs d'une autre nature, appelés microARNs, sont probablement aussi impliqués dans ce dialogue, bien que ceux-ci ne soient pas encore décrits.

Ce projet vise à identifier les acteurs protéiques et les microARNs qui sont activés en réponse à un dysfonctionnement mitochondrial, typique des myopathies mitochondriales, et à comprendre leur rôle dans le contrôle de l'expression génique en réponse à un dysfonctionnement mitochondrial. Ce type de connaissance pourrait dégager de nouvelles perspectives dans le domaine des thérapies des maladies mitochondriales

PROJET 2013/09 - ULB - Pr Dr Massimo PANDOLFO

Validation of blood frataxin protein and mRNA levels as a biomarker for Friedreich's ataxia

Budget : 20.000 EUR

L'ataxie de Friedreich (AF) est une maladie neuromusculaire et neurodégénérative à hérédité autosomale récessive de fréquence approchant 1:40,000 en Europe. La cause de cette pathologie est une expression réduite d'une petite protéine mitochondriale : la frataxine dont la cause est une expansion de triplets GAA dans le gène Frataxine. Les conséquences physiopathologiques du déficit en frataxine comprennent une altération de biogenèse des protéines à centre Fer-Soufre, un

dysfonctionnement mitochondrial à cause d'une surcharge en Fer et une sensibilité accrue à l'attaque oxydative. Ces altérations, qui sont responsables des symptômes neuromusculaires et cardiaques affectant les patients atteints de l'AF, peuvent être ciblées par des interventions thérapeutiques réduisant ainsi les conséquences d'un niveau très bas de frataxine. Cependant l'AF reste sans traitement curatif à ce jour. Plusieurs essais cliniques ont eu lieu lors des cinq dernières années sans toutefois aboutir ou mener à des résultats prometteurs. Un problème souvent rencontré était la difficulté de mesurer l'effet des molécules utilisées dans ces essais. L'AF étant une maladie évolutive, les tests et mesures neurologiques ne peuvent être significatifs qu'après de longues études longitudinales d'une part. D'autre part, la non accessibilité aux régions et cellules atteintes d'une manière non invasive rend difficile l'évaluation de biomarqueurs. Nous proposons la validation de la mesure de la frataxine en tant que biomarqueur périphérique. Le taux d'expression de la frataxine (aussi bien la protéine que l'ARN) pourrait être corrélé au tableau clinique de la maladie ainsi qu'à son évolution (histoire naturelle ou essai clinique). Il existe une tendance de corrélation entre la mutation génétique (expansion GAA) et le taux d'expression de la frataxine dosée dans le sang périphérique des patients mais cette tendance n'a pu être confirmée dans une grande cohorte de patients. Dans le cadre du Consortium Européen de l'Ataxie de Friedreich pour les Études Translationnelles (EFACTS), dont nous sommes coordinateur, nous disposons d'une cohorte de plus de 600 patients avec prélèvement contrôlés et tableau clinique détaillé et répertorié dans une base de données. Le test génétique a été reconfirmé pour tous ces patients par notre laboratoire pour l'uniformité des résultats. L'étape suivante est d'établir une banque d'ARN et de protéines à partir de ces mêmes prélèvements dont nous disposons afin de quantifier la frataxine par qRT-PCR et par méthode de flux latéral commercialement disponible (Dipstick). Une quantification longitudinale mais aussi transversale ainsi établie sera un outil précieux pour l'appréciation de l'évolution de la maladie et l'éventuel effet des essais thérapeutiques potentiels.

PROJET 2013/10 - VUB - Pr Dr Karen SERMON

Human pluripotent stem cells as disease models for myotonic dystrophy type 1

Budget : 20.000 EUR

La myotonie dystrophique du type 1 (DM1) est une maladie neuromusculaire autosomale dominante. La mutation qui cause la maladie se trouve dans le gène DMPK (dystrophia myotonica protein kinase) ou l'on trouve une répétition de 3 paires de bases CTG.CAG. Les personnes normales portent une répétition de courte longueur, alors que les patients portent des répétitions allant de 80 à plus de 6000 répétitions. Il est connu que le nombre de répétitions est corrélé à la gravité de la maladie. Il est aussi connu que les répétitions sont très instables, et peuvent s'allonger pendant la transmission d'une génération l'autre, mais aussi dans les tissus des patients, ce qui pourrait expliquer l'aggravation des symptômes avec l'avancée de l'âge du patient. Nous connaissons quelques éléments qui jouent dans l'instabilité de la répétition dans DM1, comme la conformation de l'ADN dans la région ou les protéines impliqués dans la réparation des dommages à l'ADN. Toutefois, les modèles employés dans le passé comme les cellules génétiquement manipulées in vitro ou les souris transgéniques, n'ont pas pu répondre à toutes nos

questions concernant les raisons pour l'instabilité et la relation à la maladie dans DM1.

Les cellules souches sont soit dérivés d'embryons portant la maladie DM1 après un diagnostic préimplantatoire, soit reprogrammés en partant d'une biopsie d'une personne atteinte de la maladie DM1 (les Induced Pluripotent Stem Cells, ou iPSC). Ces cellules représentent un modèle puissant pour l'étude de la DM1 in vitro. Nous disposons de quatre lignées de cellules souches dérivés d'embryons portant la DM1, et nous avons d'excellentes relations avec le Pr I. Liebaers qui nous aidera à collecter des biopsies cutanées de patients pour les reprogrammer en cellules souches IPSC. Nous pouvons maturer nos cellules souches vers différents tissus particulièrement atteints par la maladie, comme le muscle cardiaque, ou au contraire vers des tissus moins atteints, comme l'os. En comparant la stabilité de la répétition, et d'autres éléments comme la conformation de l'ADN ou la mesure de l'expression de protéines impliqués dans la maladie, nous pourrons développer un modèle in vitro de DM1 qui aidera à comprendre la maladie, et à développer et tester de nouveaux traitements.

PROJET 2012 UZB – Pr Dr Sara SENECA -

Molecular diagnosis in isolated Complex I deficiency in patients.

Budget : 20.000 EUR

La mitochondrie est le lieu où réside la production d'énergie de la cellule. Ce procédé appelé phosphorylation oxydative ou chaîne respiratoire, est contrôlé au niveau génétique par 2 génomes : le génome mitochondrial et le génome nucléaire. Une anomalie dans ce système, qui est constitué de 5 complexes enzymatiques multi-mériques, provoque des maladies mettant la vie en danger.

Ces cytopathies mitochondriales forment un groupe hétérogène de pathologies avec un début possible à tout âge, et très souvent, une atteinte multi-systémique avec une préférence pour les organes et tissus les plus consommateurs d'énergie. Le diagnostic de désordre mitochondrial au niveau moléculaire est un véritable calvaire en raison du grand nombre de gènes impliqués. Les 20 dernières années, de nombreuses erreurs aussi bien dans le génome mitochondrial que nucléaire ont été rapportés comme cause de ces maladies mitochondriales

Mais malgré des efforts de recherche majeurs utilisant la technologie de séquençage de Sanger, la majorité des patients n'a pas de diagnostic au niveau moléculaire. Aujourd'hui, la génération suivante des techniques de séquençage (NGS) offre l'opportunité, par un séquençage de tout l'exome, d'identifier le défaut moléculaire au niveau des gènes chez un patient isolé. Nous planifions d'investiguer une cohorte de 20 patients présentant un déficit isolé du complexe I bien documenté. Cette stratégie d'une approche jointe clinique, biochimique et génétique nous permettra non seulement d'identifier les mutations provoquant la maladie dans ces familles, mais aussi d'étendre le portfolio habituel de gènes des maladies mitochondriales. La connaissance du défaut génétique sous-jacent est essentiel pour le traitement du patient, son pronostic, la prévention et le planning familial. De plus, nos résultats aideront à élucider les mécanismes des pathologies mitochondriales en général.

PROJET 2012 UCL - Pr Emmanuel HERMANS -

Rôle du VIP dans la régulation du transport du glutamate et de l'inflammation dans la sclérose latérale amyotrophique.

Budget : 20.000 EUR

Résumé : La sclérose latérale amyotrophique (SLA ou maladie de Charcot) est une maladie dégénérative qui entraîne spécifiquement la mort des neurones moteurs. La perte de ces neurones essentiellement dans la moelle épinière lombaire, entraîne une dénervation des muscles squelettiques, une paralysie progressive des membres et une fonte musculaire dramatique. A ce jour, la prise en charge médicale est essentiellement symptomatique, mais aucun traitement ne permet encore de stopper la progression de la pathologie et malheureusement la mort des patients survient en général assez rapidement au bout de 3 à 5 ans après la déclaration des premiers symptômes.

Diverses hypothèses ont été proposées pour expliquer la mort des neurones moteurs. Notre équipe se penche depuis quelques années sur la toxicité induite par un excès de libération du glutamate au voisinage des neurones moteurs, un neurotransmetteur qui permet normalement la communication inter-neuronale. L'élimination du glutamate est normalement assurée par les astrocytes, cellules non neuronales, qui capturent le neurotransmetteur par le biais de transporteurs spécifiques. Dans le cadre de la SLA, le nombre de transporteurs présents dans les astrocytes est fortement diminué et ces transporteurs fonctionnent mal. La toxicité neuronale qui s'ensuit est accompagnée par le développement d'une inflammation induite par la microglie activée, les cellules immunitaires du système nerveux. Une hypothèse est que cette microglie activée pourrait exercer un effet néfaste sur la présence et le fonctionnement des transporteurs du glutamate dans les astrocytes. Plusieurs modèles de rongeurs génétiquement modifiés ont été développés sur la base de la découverte de formes familiales de la SLA (causées par des mutations génétiques). Ces modèles sont régulièrement utilisés en recherche fondamentale. Notre projet de recherche vise à étudier les effets d'une substance pharmacologique, le VIP injecté de façon chronique chez ces animaux, sur le dysfonctionnement des transporteurs du glutamate, ainsi que les processus inflammatoires observés lors de la progression de la SLA. Cette substance est connue pour protéger les transporteurs du glutamate de processus de dégradation et pour ses actions anti-inflammatoires. Les premiers résultats de nos expériences ont déjà permis d'observer une amélioration de l'activité motrice, un ralentissement de l'apparition des symptômes de la SLA et un allongement important de la vie de ces animaux. Au niveau moléculaire, nous envisageons d'étudier les effets du VIP sur la présence et le fonctionnement des transporteurs du glutamate dans les astrocytes et sur l'activation de la microglie, en déterminant la nature des substances inflammatoires libérées par ces cellules. Nous déterminerons également le nombre de neurones moteurs encore présents dans la moelle épinière des animaux traités. Ces travaux seront également réalisés sur la progéniture issue de croisement d'animaux développant la SLA et d'animaux n'exprimant le VIP, une substance qui est normalement présente dans notre organisme. Ces travaux permettront de valider ou d'invalider l'influence que pourrait exercer la

microglie activée sur l'élimination du glutamate et l'intérêt d'utiliser le VIP comme approche thérapeutique future chez les patients atteints de la SLA.

PROJET 2012 ULG - Dr Rachelle FRANZEN -

Les phénomènes d'acétylation dans la réparation du système nerveux périphérique : rôle du complexe elongator dans les cellules de Schwann au cours de la dégénérescence Wallérienne.

Budget : 20.000 EUR

Tout traumatisme nerveux, affectant l'intégrité de l'axone et entraînant sa dégénérescence, est accompagné d'une réaction cellulaire et moléculaire, différente en fonction de la localisation centrale ou périphérique de la lésion. Du bon déroulement de cette réaction dépend le succès de la régénération de l'axone, essentielle à la récupération fonctionnelle.

Au niveau du système nerveux périphérique, cette réaction cellulaire et moléculaire, appelée dégénérescence Wallérienne, est initiée par les cellules de Schwann qui vont se différencier, proliférer et migrer pour former des tubes de guidance pour les axones qui tentent de régénérer.

Les changements de comportement cellulaire, tels que la différenciation, la prolifération et la migration cellulaire, sont régulés par des modifications d'expression ou d'activité de protéines. Les phénomènes d'acétylation de la chromatine et de protéines intracellulaires sont notamment impliqués dans ces modifications d'expression génique et d'activité protéique.

Notre projet a pour ambition d'étudier le rôle des phénomènes d'acétylation par le complexe «Elongator» au niveau de la réponse des cellules de Schwann après lésion du système nerveux périphérique. Il s'agit d'une étude originale, rien n'étant à l'heure actuelle connu sur le rôle des phénomènes d'acétylation dans les cellules de Schwann après lésion nerveuse. L'étude des mécanismes moléculaires régulant les fonctions des cellules de Schwann lors de la dégénérescence Wallérienne est une étape essentielle dans la compréhension des mécanismes contrôlant la régénération axonale et la récupération des fonctions sensorielles et motrices.

PROJET 2012 FUNDP - Pr Patsy RENARD, Pr Thierry ARNOULD -

Etude de l'abondance de la population mitochondriale de lignées de cellules humaines musculaires cybrides porteuses de la mutation ponctuelle A8344G dans l'ADN mitochondrial.

Budget : 20.000 EUR

Les myopathies mitochondriales sont causées par des altérations génétiques qui influencent directement le fonctionnement de la chaîne de transport d'électrons de la mitochondrie, principale productrice d'énergie dans la cellule. Ces défauts génétiques peuvent survenir dans des gènes localisés dans le noyau de la cellule, ou

bien dans le génome contenu dans les mitochondries (ADNmt).

Depuis longtemps déjà, les fibres musculaires des patients atteints de myopathies mitochondriales sont connues pour présenter une accumulation anormale de mitochondries (fibres musculaires reconnaissables par des stries rouges : « ragged red fibers »), ce qui peut se comprendre intuitivement comme un moyen pour les cellules de compenser par le nombre les déficiences des mitochondries qui produisent peu d'énergie. Cependant, plus récemment, des marqueurs de « suicide cellulaire » (mort cellulaire par apoptose) ont également été mis en évidence dans les fibres musculaires présentant une accumulation de mitochondries, suggérant qu'un trop grand nombre de mitochondries pourrait entraîner un suicide de la cellule. Cette particularité pourrait expliquer l'amyotrophie (perte du tissu musculaire) progressive qui caractérise l'évolution de ce type de maladie.

Ces observations soulèvent de multiples questions, encore sans réponse à l'heure actuelle :

- Quelle est l'origine de l'accumulation de mitochondries dans les fibres musculaires de patients atteints de myopathies mitochondriales ? Est-ce par un excès de biogenèse mitochondriale et/ou par un déficit du processus naturel de dégradation des mitochondries (processus appelé mitophagie) ?

- Par quels mécanismes les cellules musculaires possédant des mitochondries défectueuses qui s'accumulent sont-elles plus sensibles à la mort par apoptose ? Pour tenter de répondre à ces questions, nous avons construit au laboratoire une lignée de cellules de type musculaire, appelées "cybrides", contenant des mitochondries porteuses de la mutation A8344G dans l'ADNmt. Cette mutation, responsable de la pathologie MERRF, perturbe la synthèse de l'ensemble des protéines codées par le génome mitochondrial. Ces lignées cellulaires mutées seront comparées à leur équivalent sain pour étudier la biogenèse des mitochondries et la mitophagie (processus de « recyclage » des mitochondries) afin de rechercher les mécanismes moléculaires qui lient ces caractéristiques au dysfonctionnement de la chaîne respiratoire.

Ces recherches permettront de mieux comprendre les relations qui existent, dans des cellules musculaires humaines, entre les mitochondries déficientes dans leur capacité à produire de l'énergie, le turn-over des mitochondries et le contrôle de qualité de ces organites.

PROJET 2012 UZL - Pr Dr Bertien BUYSE, Dr Dries TESTELMANS -

Nocturnal non-invasive ventilation (NIV) is commonly used in the management of chronic respiratory failure in neuromuscular disorders (NMD). NIV improves survival with increase in quality of life, even in patients with amyotrophic lateral sclerosis (ALS).

Budget : 20.000 EUR

La sclérose latérale amyotrophique (SLA) est une maladie paralytique d'évolution rapide, due à la dégénérescence des motoneurones. Avec l'évolution de la SLA, le patient va développer une hypoventilation alvéolaire suite à un déficit de la force des muscles respiratoires. Ceci signifie que les patients ne respirent pas suffisamment (particulièrement pendant la nuit) et en conséquence n'expirent pas suffisamment le dioxyde de carbone (hypercapnie). Des symptômes tels que céphalées matinales, somnolence diurne excessive, et problèmes de concentration vont apparaître. La ventilation non invasive (VNI) nocturne est préconisée pour contrebalancer ces symptômes, elle peut augmenter la survie des patients souffrants de SLA.

Bien que de nombreuses études aient examiné le rôle de la VNI dans les affections neuromusculaires, peu d'études ont recherché si la VNI avait aussi des effets bénéfiques sur le sommeil des patients, (ces études pourtant toujours sur des groupes hétérogènes et de petite échelle). Cette étude va se polariser sur l'effet de la VNI sur la quantité et la qualité du sommeil et sur la qualité de vie des patients atteints de SLA. Le deuxième objectif de cette étude sera d'examiner chez ces patients, la fonction de la glotte pendant la VNI. Chez les sujets sains, il a été démontré que la VNI pouvait fermer la glotte et résulter en apnées obstructives pendant le sommeil. Enfin, un protocole précis pour initier la VNI sera utilisé afin de fournir plus de certitudes quant à la méthode de mise en place de la VNI.

La quantité et la qualité du sommeil seront mesurées objectivement par polysomnographie (PSG, étude nocturne du sommeil du patient) et à l'aide de questionnaires à partir du vécu du patient. Un nouveau modèle d'assistance respiratoire nocturne (avec un logiciel sophistiqué) sera intégré au PSG qui fournit aussi de nombreuses informations sur la qualité de la ventilation. Comme la présence de fuites fortuites est maintenant mesurable, l'influence de ces fuites sur le sommeil du patient peut-être éliminée.

La VNI sera initiée selon un protocole précis. Les patients seront d'abord soumis à un PSG diagnostique au laboratoire du sommeil à Leuven avant d'initier la VNI. Les patients seront ensuite hospitalisés pendant 4 nuits pour débiter la VNI. L'influence de la VNI sur la quantité et la qualité du sommeil et sur la qualité de vie sera examinée après un mois, après trois mois et ensuite chaque trimestre.

PROJET 2011 UA - Pr Dr Albena JORDANOVA

Inherited peripheral neuropathies and aminoacyl-tRNA synthetases – identification of disease pathways and therapeutic targets.

Budget : 20.000 EUR

Résumé :

Les neuropathies périphériques héréditaires, appelées maladies de Charcot-Marie-Tooth (CMT), ont une prévalence de 1 cas sur 2500 individus et font partie du groupe des maladies neurologiques les plus fréquentes. A ce jour, bien que cette maladie soit associée à une morbidité significative, aucun traitement n'est disponible.

Certaines formes de la maladie sont causées par des mutations des gènes codant pour des enzymes aminoacyl-tRNA synthétases (ARS), enzymes essentielles au fonctionnement de la cellule. Il est donc impératif de comprendre pourquoi, ces mutations affectent, seulement les nerfs périphériques. De même, il est primordial d'étudier l'évolution de la maladie afin de définir des stratégies thérapeutiques efficaces.

Nous avons identifié les mutations des gènes de la tyrosyl-tRNA synthétase (YARS) et de la glycyL-tRNA synthétase (GARS) respectivement responsables de la forme dominante intermédiaire de type C de la maladie CMT (DI-CMTC) et de la maladie CMT de type 2D (CMT2D), ainsi que de l'atrophie distale spino-musculaire de type V (dSMA-V). Nous sommes les premiers à avoir modélisé ces maladies DI-CMTC et CMT2D (en collaboration avec Prof. K. Fishbeck, NIH/NINDS) chez la Drosophile. Ces modèles animaux nous ont permis de comprendre l'influence et l'impact de certaines mutations au sein des protéines YARS et GARS dans le développement de la dégénérescence nerveuse humaine. Grâce à ces résultats, nous possédons à ce jour les bases nécessaires nous permettant d'étudier des stratégies thérapeutiques potentielles.

Dans le cadre de ce projet, nous proposons d'effectuer, pour la première fois, un criblage à haut débit de gènes afin d'identifier celui ou ceux impliqués dans le développement de la maladie de CMT. Ces expériences vont nous permettre de (1) découvrir les voies biologiques menant aux formes DI-CMTC et CMT2D et d'identifier d'éventuelles similarités entre elles, (2) d'appréhender le rôle de l'ARS dans la neuro-dégénérescence périphérique, (3) de désigner de nouveaux gènes qui pourront être testés comme facteurs putatifs de susceptibilité causant la maladie CMT et (4) d'identifier des cibles protéiques potentielles pour développer des thérapeutiques efficaces.

En conclusion, ces connaissances contribueront aussi à la compréhension et au traitement d'autres dysfonctionnements neuro-dégénératifs hérités ou acquis.

PROJET 2011 UA - Dr Delphine BOUHY

Utilisation de modèles transgéniques pour identifier les pathomécanismes sous-tendant la maladie de Charcot-Marie-Tooth causée par une mutation des gènes HSPB1 et HSPB8.

Budget : 20.000 EUR

Résumé :

La maladie de Charcot-Marie-Tooth (CMT) est une des plus fréquentes maladies neuromusculaires héréditaires, avec une incidence de 1 sur 2500 individus. Cette maladie provoque un affaiblissement et une atrophie musculaire des membres inférieurs, des muscles du pied et de la main, qui sont la conséquence d'une dégénérescence des nerfs du système nerveux périphérique.

Notre équipe s'intéresse aux mutations génétiques responsables de ces maladies et a identifié des mutations dans les gènes HSP22 et HSP27 qui provoquent ces

neuropathies périphériques. Ces gènes codent respectivement pour les petites protéines de choc thermique HSPB8 et HSPB1. Ces protéines ubiquitaires sont exprimées dans plusieurs types de cellules et sont impliquées dans diverses fonctions cellulaires essentielles. Elles jouent un rôle important dans la protection de la cellule lors de situations de stress (comme un choc thermique ou un traumatisme,...). Elles interviennent notamment dans la dégradation et le recyclage d'agrégats de protéines ou d'organelles qui encombrant la cellule et pourraient finir par lui être fatal. Or, un dysfonctionnement de cette fonction, qui est appelée « autophagie », peut mener à une dégénérescence des axones. Notre hypothèse est donc qu'une mutation des gènes HSP22 et HSP27 induisent un déficit de la fonction d'autophagie exercée par ces protéines, ce qui aboutit à un déficit métabolique au niveau de l'axone et à une dégénérescence progressive de celui-ci. Afin de tester notre hypothèse, nous avons développé des modèles expérimentaux transgéniques qui reproduisent, chez la souris, les mutations observées chez l'humain. Ces modèles transgéniques nous permettront de disséquer les pathomécanismes des neuropathies périphériques causées par les mutations des gènes HSP22 et HSP27. Ils nous permettront de mettre à jour un nouveau rôle de ces protéines dans la régulation de l'autophagie. Enfin, ils nous permettront d'élaborer des stratégies thérapeutiques afin de soigner ces maladies.

PROJET 2011 UZL - Pr Dr Ludo VAN DEN BOSCH - Pr Constantin D'YDEWALLE

Repérage du mécanisme exact de la CMT2 et de la NMH distale.

Budget : 20.000 EUR

Résumé :

Introduction et contexte :

La maladie de Charcot-Marie-Tooth est la plus fréquente des maladies héréditaires du système nerveux périphérique affectant 1 individu sur 2500. Les symptômes cliniques comprennent une dégénérescence progressive des muscles distaux des membres, une diminution ou absence des réflexes des tendons, des déformations du pied, une démarche perturbée et une perte de sensation. D'un point de vue électrophysiologique, la maladie CMT est classifiée en trois groupes: les formes de démyélinisation (type 1), les formes axonales (type 2) et les formes spinales. Ces dernières sont caractérisées par une perte sélective des neurones moteurs inférieurs ce qui fait qu'on les appelle parfois neuropathies motrices héréditaires (NMH) distales. Dans notre travail de collaboration, nous avons identifié 5 mutations missense différentes dans le gène qui encode 'le small heat shock protein' (Hsp27/HSPB1) et cause la CMT2 ou la NMH distale. Avec l'aide financière de l'ABMM, nous avons créé des souris transgéniques qui récapitulent les symptômes principales de la NMH distale et de la CMT2 induites par la HSPB1 mutée. Ces souris mutantes ont une réduction des niveaux de la tubuline acétylée dans les nerfs périphériques causant une perturbation du transport axonal. L'inhibition pharmacologique de la histone déacetylase 6 (HDAC6), l'enzyme responsable pour la déacétylation de la tubuline, restaure les défauts de transport axonal ainsi que les symptômes des souris transgéniques avec la CMT2.

Objectifs de cette étude :

Dans ce projet actuel, nous voulons explorer comment HDAC6 contribue dans le mécanisme pathogénique causant la CMT2 et la NMH distale. Nous allons tout d'abord vérifier si la HSPB1 mutée forme des agrégats marqués avec l'ubiquitine dans les nerfs périphériques ainsi que dans les neurones isolés des souris symptomatiques que nous avons créées. Le deuxième but de ce projet consiste en l'étude si les agrégats sont la cause principale (et primaire) de la déacétylation de la tubuline par HDAC6. Pour atteindre ces objectifs, nous allons utiliser des techniques état-de-l'art biologie moléculaire (en utilisant des protéines fluorescentes, shRNAs et des souris transgéniques) et microscopiques (microscopie confocale, FRET et imagerie des cellules vivantes).

Implications

Repérer le mécanisme exact de la CMT2 et de la NMH distale permet d'identifier des cibles thérapeutiques précises. Puisque la perturbation du transport axonal et l'agrégation des protéines mutées sont des caractéristiques communes à de nombreuses maladies neurodégénératives, nous sommes confiants que les résultats de cette étude aura également des implications pour d'autres maladies neurologiques.

PROJET 2011 UCL - Pr Dr Philippe GAILLY

Gating mechanisms and pharmacology of TRPV2 channel. Involvement in Duchenne muscular dystrophy.

Budget : 20.000 EUR

Résumé :

La maladie de Duchenne se caractérise par une dégénérescence musculaire importante et précoce. Il s'ensuit une perte progressive de force qui est extrêmement invalidante. Nous étudions un modèle murin (souris mdx) de la maladie qui, comme le patient atteint de dystrophie, est déficient en dystrophine, une protéine du cytosquelette. La dystrophine constitue un lien physique entre la matrice extracellulaire (laminines...) et l'actine cytosquelette. Son absence rend la membrane apparemment plus fragile et le muscle dystrophique est ainsi particulièrement sensible à la contraction excentrique (perte importante de force lors de contractions musculaires répétées accompagnées d'un allongement musculaire). Nous avons montré précédemment que l'absence de dystrophine provoque également un contrôle anormal des certains canaux ioniques membranaires. Ceci se solde par une entrée accrue de calcium dans la fibre musculaire ce qui pourrait entraîner l'activation de protéases calcium-dépendantes appelées calpaïnes, provoquer un dysfonctionnement mitochondrial et ainsi mener à la mort cellulaire. Nous avons récemment montré que parmi les canaux ioniques mal contrôlés, deux isoformes jouent un rôle particulièrement important : TRPC1 contrôle la vitesse de migration des myoblastes et leurs différenciations en myotubes ; il est donc impliqué dans la régénération du muscle ; TRPV2 semble activé par l'étirement et son inhibition

semble protéger le muscle contre les dommages causés lors d'exercices excentriques ; il joue manifestement un rôle crucial dans la physiopathologie de la maladie.

Nous proposons de décrypter les mécanismes d'activation de TRPV2 ainsi que d'en décrire les caractéristiques pharmacologiques. Une meilleure connaissance de ce canal ionique nous permettra, nous l'espérons, de développer un traitement alternatif ciblé.

PROJET 2011 UZL - Pr Dr Wim ROBBERECHT

Functional role of notch signaling in amyotrophic lateral sclerosis a translational approach.

Budget : 60.000 EUR (2011 : 20.000, 2012 : 20.000, 2013 : 20.000)

Résumé :

La pathogenèse de la Sclérose Latérale Amyotrophique (SLA) est insuffisamment déclarée. Il est établi que, en parallèle aux les neurones moteurs eux-mêmes, les cellules gliales avoisinantes jouent également un rôle. La voie de signalisation Notch est très importante pour le contrôle de la différenciation cellulaire ainsi que la division cellulaire. Une nette activation de cette signalisation se produit dans la moelle épinière des souris atteintes de SLA causée par des mutations SOD1. Il est à noter que sa signification n'est pas connue. Ceci sera étudié dans le cadre du projet actuel. On vérifiera si l'élimination du notch, et inversement son activation dans les neurones moteurs, les oligodendrocytes et les cellules ependymaires, peuvent influencer le processus de dégénérescence des motoneurones. Il est très important de continuer à examiner les cellules susmentionnées car elles disposent de caractéristiques propres aux cellules souches et il est par ailleurs démontré qu'elles tentent de remplacer les neurones moteurs perdus. Enfin, on examinera si le fait de bloquer le notch à l'aide de médicaments pourrait représenter une stratégie thérapeutique pour la SLA.

PROJET 2011 UCL - Pr Sonia BRICHARD

Adiponectine et muscle squelettique: rôle potentiel dans la dystrophie musculaire de Duchenne.

Budget : 20.000 EUR

Résumé :

La myopathie de Duchenne (Duchenne muscular dystrophy, DMD) est la myopathie humaine transmise par voie héréditaire la plus fréquente. Alors que la déficience en dystrophine est la cause primaire de la DMD, la réponse inflammatoire accompagnant les dommages encourus par les myofibres en cas de myopathie pourrait exacerber le développement de la maladie. Une meilleure compréhension du

rôle de l'inflammation pourrait ouvrir des perspectives pour la thérapie de la DMD. L'adiponectine, ApN, est une adipocytokine sécrétée quasi exclusivement par le tissu adipeux en conditions normales. Un de ses principaux tissus-cibles est le muscle. L'ApN y accélère le captage du glucose et l'oxydation des acides gras et y exercerait des propriétés anti-inflammatoires. Nous avons mis en évidence in vivo et in vitro l'induction surprenante d'ApN dans le muscle squelettique en cas de stress inflammatoire ou oxydatif.

Nous avons également montré que des souris déficientes en ApN présentent des signes d'inflammation, stress oxydatif et d'apoptose dans leurs muscles squelettiques, anomalies corrigées par électrotransfert musculaire du gène de l'ApN. L'induction musculaire d'ApN serait donc un mécanisme local de protection contre des réactions inflammatoires excessives ou des dégâts oxydatifs. L'ApN pourrait donc être potentiellement impliquée dans la pathogénie des myopathies.

Nous souhaitons poursuivre nos recherches sur les interactions entre ApN et muscle en cas de stress inflammatoire/oxydatif. D'une part, nous tenterons de développer l'étude de la régulation de l'ApN dans le muscle chez des souris myopathes (souris mdx). D'autre part, nous étudierons les effets de cette adipocytokine sur le muscle lui-même pour dégager l'intérêt physiologique réel de cette induction musculaire et pour en identifier les mécanismes génétiques et moléculaires..

PROJET 2011 UA - Dr Jonathan BAETS

Application du séquençage de nouvelle génération afin d'éclaircir l'architecture génétique des neuropathies héréditaires sensibles et autonomiques.

Budget : 20.000 EUR

Résumé :

Les neuropathies héréditaires autonomiques et sensorielles (HSAN) forment un groupe de maladies neurodégénératives du système nerveux périphérique. HSAN est caractérisée par une perte sensitive profonde souvent compliquée par des ulcères-mutilations distales nécessitant parfois l'amputation des extrémités distales des membres. Même si le spectre des gènes causaux pour HSAN est déjà très étendu, la majorité des patients reste sans diagnostic génétique jusqu'à présent. En plus, on n'a qu'une compréhension partielle des mécanismes fondamentaux qui causent ces formes de dégénération axonale. Dans ce projet on propose d'appliquer le séquençage de nouvelle génération (NGS) pour éclaircir l'architecture génétique des HSAN. A cet effet, nous avons sélectionné vingt patients de dix familles consanguines qui ont été exclues pour les causes génétiques connues. Notre objectif est d'utiliser la robustesse des techniques innovatrices afin d'identifier plusieurs gènes nouvelles pour l'HSAN. Ainsi on pourra améliorer à la fois le diagnostic moléculaire et approfondir notre compréhension des mécanismes pathologiques. Le but final est de trouver des points d'applications pour des futures stratégies thérapeutiques.

PROJET 2011 UMONS - Pr Alexandra BELAYEW

Etude de l'expression de DUX4 et DUX4c dans des cellules non musculaires.

Budget : 20.000 EUR

Résumé :

La dystrophie facio-scapulo-humérale (FSHD) est associée à l'expression, dans les muscles des patients, de la protéine DUX4, un facteur de transcription qui perturbe l'activité de dizaines de gènes. Le groupe du Prof. Alexandra Belayew a identifié le gène DUX4c homologue à DUX4, faiblement exprimé dans des cellules de muscle saines et dont l'expression est augmentée dans la FSHD. DUX4c n'est pas toxique et serait impliqué dans la régénération musculaire. En collaboration avec le Prof. S. Wilton (University of Western Australia, Perth), une doctorante du laboratoire de Biologie moléculaire du Prof. Alexandra Belayew, Céline Vanderplanck, est en train de mettre au point une stratégie antisens afin de supprimer l'expression de DUX4 et DUX4c dans les cellules musculaires de patients. DUX4 a été identifié dans des cellules non musculaires de personnes non atteintes de FSHD. Si nous utilisons la stratégie anti-sens contre DUX4 comme outil thérapeutique, il se peut qu'elle affecte aussi les protéines présentes dans ces cellules en plus de les cibler dans le muscle. Le projet consiste à étudier l'expression de DUX4 et DUX4c dans d'autres types de cellules où nous avons détecté DUX4 au cours d'expériences. Les différents objectifs du projet vont être de comparer les caractéristiques de DUX4 et DUX4c présents dans ces cellules par rapport aux cellules musculaires de patients ainsi que de contribuer à comprendre le rôle normal de ces deux protéines.

PROJET 2011 UZL - Pr Dr Philip VAN DAMME

Characterization of the neurotrophic effect of progranulin on motor neurons in vitro and in vivo.

Budget : 20.000 EUR

Résumé :

La Sclérose Latérale Amyotrophique (SLA) et la Démence Fronto-Temporale (DFT) sont deux maladies neurodégénératives qui coïncident à un niveau clinique, génétique et pathologique. Une grande partie des patients SLA et DFT montre une accumulation de la protéine "DNA/RNA binding protein TAR DNA binding protein-43" (TDP-43). Cette pathologie est rencontrée dans les formes de la SLA et la DFT sans histoire familiale, ainsi que dans des formes héréditaires rares des maladies (par exemple des mutations dans le gène qui encode TDP-43 causant la SLA familiale, ou des mutations dans le gène qui encode progranuline causant la DFT héréditaire). Comprendre les mécanismes qui causent la maladie dans ces formes familiales nous aidera à comprendre les mécanismes pathologiques causant les formes sporadiques. Dans le projet de recherche actuel, nous allons évaluer comment progranuline exerce ses effets neurotrophiques sur les neurones. Progranuline améliore la survie des neurones et la croissance de leurs extensions.

De plus, des mutations dans le gène qui encode progranuline réduisent le niveau de progranuline. Par conséquent, un manque de progranuline a été proposé comme mécanisme pathologique potentiel causant les maladies. Comment progranuline exerce son effet trophique sur les neurones et leurs extensions sera cruciale comme information pour comprendre comment une baisse de progranuline peut conduire à une dégénérescence des neurones. De plus, cette information nous aidera à tester comment progranuline peut être utilisée comme thérapie.

PROJET 2011 UCL - Pr Frédéric CLOTMAN

Stimulation de la formation ou du maintien des jonctions neuro-musculaires par la surexpression du facteur de transcription HNF-6 en conditions normales ou pathologiques.

Budget : 20.000 EUR

Résumé :

Les maladies neuro-musculaires sont causées par des dysfonctionnements des neurones, des muscles ou des connexions entre ces deux tissus qu'on appelle jonctions neuro-musculaires. Ces connexions assurent le transfert de l'information nerveuse vers le muscle, permettant ainsi sa contraction et conférant à l'individu la capacité de se déplacer, de s'exprimer, d'interagir physiquement avec d'autres individus ou avec son environnement. L'identification des programmes génétiques qui régulent le développement et le maintien des jonctions neuro-musculaires devrait permettre de stimuler ces processus après une lésion du système nerveux ou pour traiter une maladie neuro-dégénérative affectant les neurones moteurs, permettant de limiter ou de ralentir la perte de force ou des capacités motrices.

Nous avons récemment identifié une protéine, appelée HNF-6, qui est nécessaire pour la formation des jonctions neuro-musculaires. Nous avons montré qu'HNF-6 orchestre dans les neurones moteurs de la moelle épinière un programme génétique qui permet la formation et le maintien des jonctions neuro-musculaires des muscles des membres. Des souris dépourvues de protéine HNF-6 présentent en effet à la naissance une paralysie importante des membres postérieurs.

Dans le présent projet de recherche, nous voulons d'une part déterminer si HNF-6 contrôle d'autres facteurs encore inconnus qui pourraient favoriser la formation ou le maintien des jonctions neuro-musculaires. D'autre part, nous voulons évaluer si une augmentation de la quantité d'HNF-6 dans les neurones moteurs permettrait d'accroître le nombre de jonctions neuro-musculaires à la surface du muscle, et si cet accroissement pourrait limiter ou ralentir l'évolution d'une maladie neuro-dégénérative caractérisée par la mort de neurones moteurs et par la destruction des jonctions neuro-musculaires. Ces recherches pourraient contribuer à définir de nouvelles stratégies thérapeutiques pour le traitement de maladies caractérisées par une altération des jonctions neuro-musculaires.

PROJET 2011 UZB - Pr Dr Karen SERMON

Differential expression profiles in normal and FSHD-carrying human embryonic stem cells.

Budget : 20.000 EUR

Résumé :

Les cellules souches sont dérivées d'embryons humains après 5 ou 6 jours de culture in vitro. Ces embryons sont donnés par des patients infertiles inclus dans un protocole de fertilisation in vitro (FIV). Certaines cellules souches sont porteuses de maladies génétiques, comme la myopathie facio-scapulo-humérale (FSHD) et la maladie de Steinert (DM1). Les embryons dont nous disposons viennent de couples présentant un risque potentiel de transmettre une maladie génétique bien particulière, et qui subissent une forme spéciale du traitement FIV : le diagnostic pré-implantatoire (DPI). Après 3 jours en culture, les embryons sont biopsiés et une cellule de l'embryon est enlevée pour analyse génétique. Les embryons avec un diagnostic normal sont remplacés chez la future mère, alors que les embryons porteurs de la maladie peuvent être donnés pour la recherche, et notamment pour la dérivation de cellules souches. Nous disposons à ce jour de 5 lignées de cellules souches porteuses de la mutation pour la FSHD, et nous proposons de comparer ces lignées avec des lignées dites normales. Nous souhaitons comparer ces cellules au niveau de l'ARN en employant une technique appelée l'analyse « micro-arrays ». Cette technique permet l'analyse des ARN totaux des cellules, en contraste avec d'autres techniques qui permettent d'analyser qu'un type d'ARN à la fois. Notre objectif est d'identifier les gènes ou protéines qui diffèrent entre les cellules souches normales et celles porteuses de la mutation FSHD, afin d'élucider le mécanisme de la maladie. Les gènes et protéines ainsi identifiés pourront dans le futur aboutir au développement de nouvelles thérapies.

PROJET 2011 UZG - Pr Dr Jan DE BLEECKER

Les rôles du cytokine Lymphotoxin β dans les myopathies inflammatoires.

Budget : 20.000 EUR

Résumé :

Les myopathies importent une grande diversité de maladies musculaires avec des origines très hétérogènes. Notre laboratoire se spécialise dans les myopathies inflammatoires idiopathiques (MII). Les MII comportent 3 groupes principaux, entre autres les dermatomyosites (DM), les polymyosites (PM) et les myosites à inclusions (MAI). L'incidence des MII est de 1 à 2 sur 100000, ce qui implique que ces groupes seront tenus moins dans l'attention publique. Par conséquent, les intérêts industriels dans le développement de produits diagnostiques et thérapeutiques pour ces patients, sont aussi limités. Le traitement des myopathies inflammatoires pose encore de nombreux problèmes car la thérapie conventionnelle basée sur des glucocorticoïdes, appliquée dans différentes maladies auto-immunes, donne des effets secondaires endocriniens et métaboliques. L'aide de l'ABMM nous aidera à

aboutir notre objectif d'augmenter la connaissance sur l'immunopathogénèse des MII. Ceci nous permettra également d'étudier pourquoi des patients affectés de MAI ne réagissent à aucune thérapie immunosuppressive ou immunomodulatrice. Jusqu'à présent, nous sommes toujours errant dans l'obscurité pourquoi ces patients qui présentent pourtant un tableau d'anormalités immunitaires sévères comparable aux patients souffrants des PM, ne répondent pas aux glucocorticoïdes généralement administrées.

Nos résultats préliminaires ont démontré une expression accrue du cytokine Lymphotoxin β (LT β) sur la membrane des fibres musculaires apparemment normales dans le tissu musculaire des patients souffrants de diverses myopathies. Notre hypothèse est que le stress osmotique est à la base de cette augmentation d'expression. Des fibres musculaires endommagées dans la maladie de Duchenne, mais aussi dans les MII, subissent un stress osmotique, qui induit l'expression de diverses molécules nocives cellulaires. NFAT5 est un facteur de transcription induit dans ces conditions comme une sorte de défense du muscle. Ce facteur de transcription n'est pas seulement responsable de l'expression des gènes osmoprotectives, mais il est également responsable de l'induction de LT β . Nous tenons à examiner la relation entre ces deux molécules afin d'identifier des mécanismes qui pourraient nous amener à des cibles thérapeutiques dans le futur.

PROJET 2011 UZG - Dr Nicolas DECONINCK

To unravel new disease mechanisms at play in collagen VI–myopathies (Bethlem myopathy and Ullrich congenital muscular Dystrophy) with the use of a quantitative iTRAQ based LC-MALDI method to compare the proteome of control fibroblasts with that of UCMD and BM patients with known mutations. Identify new proteins that have a key role in the pathogenesis of collagen VI–myopathies.

Budget : 20.000 EUR

Résumé :

Les maladies neuromusculaires impliquant des mutations au sein des gènes du collagène VI sont de plus en plus diagnostiquées auprès de patients souffrant de maladies neuromusculaires tant dans la population pédiatrique qu'adulte. A l'âge adulte, on reconnaît ainsi la maladie de Behtlem, qui se présente comme une myopathie des ceintures accompagnée du développement de rétractions articulaires multiples (doigts, chevilles, coudes,...). Chez les enfants et même certains nourrissons, on parle de la dystrophie musculaire congénitale d'Ullrich, une maladie sévère qui outre une faiblesse musculaire et la présence de rétractions articulaires sévères et évolutives s'accompagne souvent de difficultés respiratoires importantes. Malgré la découverte de mutations des gènes du collagène VI à l'origine de ces maladies, les mécanismes physiopathologiques impliqués restent mal connus. Depuis quelques années il est maintenant possible d'utiliser une technologie dite de « protéomique » afin de mettre en évidence des profils d'expression de protéines qui sont particulières à certaines maladies génétiques. Dans un projet qui implique une collaboration entre le groupe de V. Allamand à l'UMRS_974 (Institut de Myologie, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière) à Paris et le laboratoire de Biochimie de et le

laboratoire des investigations mitochondriales (Prof. R. Van Coster, Dr. N. Deconinck) l'UZ Gent, nous proposons d'étudier le profil d'expression de protéines spécifiquement retrouvé au sein de cellules de peau provenant de patients souffrant de maladies du collagène VI. Une meilleure connaissance du réseau de protéines impliquées dans ces maladies nous permettra de mieux comprendre la physiopathologie de ces maladies et mieux cibler d'éventuelles nouvelles approches thérapeutiques.

PROJET 2011 CHR CITADELLE LG - Dr Laurent SERVAIS

Evaluation clinique, biologique et fonctionnelle chez des patients atteints d'une pathologie neuromusculaire.

Budget : 18.620 EUR

Résumé :

Un problème majeur qui se pose pour inclure des patients ayant perdu la marche dans un essai thérapeutique est de disposer d'une mesure fiable, reproductible, objective de la fonction des membres supérieurs. Plutôt que de développer des tests et des machines utilisables à l'hôpital, et n'évaluant le patient qu'à un moment donné dans un environnement qui n'est pas le sien, nous avons développé un outil qui permet d'enregistrer les mouvements du patient, chez lui, dans sa vraie vie, pendant une longue période de temps.

Nous voulons à présent valider cette mesure, c'est-à-dire prouver qu'elle est fiable, objective, reproductible, possible et facile à réaliser, et qu'elle est corrélée avec d'autres paramètres d'évolutivité de la maladie. Si c'est le cas, cette mesure serait une véritable révolution pour les patients, car elle permettrait une évaluation au domicile, en continu et sans effort. A terme, les données enregistrées pourraient même être transmises par internet et diminuer ainsi le nombre de déplacements à l'hôpital des patients.

PROJET 2011 UMONS - Pr Bertrand BLANKERT

Bisbenzamidines as novel potential drug candidates for the treatment of myotonic dystrophy.

Budget : 20.000 EUR

Résumé :

Dans la dystrophie myotonique ou maladie de Steinert, les cellules musculaires produisent un ARN messager avec un grand nombre de répétitions CUG. Ces répétitions piègent une protéine nécessaire à la maturation d'autres ARN messagers. Par conséquent la maturation de certains ARN messagers ne s'effectue pas correctement et induisent une synthèse de protéines anormales pour un muscle adulte. La pentamidine est un produit chimique qui peut libérer la protéine de maturation piégée par les répétitions CUG, et peut par conséquent restaurer une maturation correcte des ARN messagers dans des cellules de muscle en culture au

laboratoire. Malheureusement, la pentamidine présente une toxicité chez l'animal et on ne peut atteindre une dose thérapeutique suffisante pour obtenir cet effet correcteur. Antérieurement dans le cadre d'un autre projet, une série de pentamidines modifiées moins toxiques ont été synthétisées au sein du Laboratoire de Chimie Organique de l'UMons. Nous voulons évaluer leur capacité à restaurer une maturation correcte des ARN messagers dans des cellules de muscle en culture, modèle in vitro de la dystrophie myotonique.

**PROJET 2010 A - KU LEUVEN : Ludo Van Den Bosch, PhD; Elke Bogaert, Phd :
Creation and characterization of a Drosophila model to study FUS/TLS
pathology in relation to ALS.**

La Sclérose Latérale Amyotrophique (SLA) est une maladie neurodégénérative qui commence à l'âge adulte et qui est caractérisée par la perte sélective des neurones moteurs. Cette perte progressive résulte en une faiblesse musculaire, paralysie et le décès du patient, en général dans les cinq ans après le diagnostic. Dans la vaste majorité des patients atteints de la SLA, aucune histoire familiale est présente. Néanmoins, 10% des cas souffrent d'une forme héréditaire de la maladie (SLAF). La cause génétique de SLAF la plus étudiée de loin sont des mutations dans le gène codant pour le "Cu/Zn superoxide dismutase 1" (SOD1) causant la SLA chez 10-20% des patients SLAF. Bien que ces études ont considérablement élargi notre connaissance, le mécanisme pathologique de la SLA reste inconnu. Récemment, des mutations dans un nouveau gène codant pour FUS/TLS ont été identifiés comme une autre cause de la SLAF. L'objectif de ce projet de recherche est d'élucider le(s) mécanisme pathologique(s) qui est à la base de la perte des neurones moteurs induits par ces mutations. Nous allons donc créer un modèle Drosophila qui nous permettra d'étudier comment les mutations dans FUS/TLS causent la perte sélective des neurones moteurs. Nous allons également étudier les voies moléculaires qui sont impliquées dans le mécanisme pathologique à la base de la SLA. Finalement, cette recherche peut conduire à l'identification de cibles thérapeutiques potentielles.

**PROJET 2010 B - UCL - S. BRICHART - Adiponectin and skeletal muscle:
potential role in muscular diseases**

La myopathie de Duchenne (Duchenne muscular dystrophy, DMD) est la myopathie humaine transmise par voie héréditaire la plus fréquente. Alors que la déficience en dystrophine est la cause primaire de la DMD, la réponse inflammatoire accompagnant les dommages encourus par les myofibres en cas de myopathie pourrait exacerber le développement de la maladie. Une meilleure compréhension du rôle de l'inflammation pourrait ouvrir des perspectives pour la thérapie de la DMD. L'adiponectine, ApN, est une adipocytokine sécrétée quasi exclusivement par le tissu adipeux en conditions normales. Un de ses principaux tissus-cibles est le muscle. L'ApN y accélère le captage du glucose et l'oxydation des acides gras et y exercerait des propriétés anti-inflammatoires. Nous avons mis en évidence in vivo et in vitro l'induction surprenante d'ApN dans le muscle squelettique en cas de stress inflammatoire ou oxydatif. Nous avons également montré que des souris déficientes en ApN présentent des signes d'inflammation, stress oxydatif et d'apoptose dans leurs muscles squelettiques,

anomalies corrigées par électrotransfert musculaire du gène de l'ApN. L'induction musculaire d'ApN serait donc un mécanisme local de protection contre des réactions inflammatoires excessives ou des dégâts oxydatifs. L'ApN pourrait donc être potentiellement impliquée dans la pathogénie des myopathies.

Nous souhaitons poursuivre nos recherches sur les interactions entre ApN et muscle en cas de stress inflammatoire/oxydatif. D'une part, nous tenterons de développer l'étude de la régulation de l'ApN dans le muscle chez des souris myopathes (souris mdx). D'autre part, nous étudierons les effets de cette adipocytokine sur le muscle lui-même pour dégager l'intérêt physiologique réel de cette induction musculaire et pour en identifier les mécanismes génétiques et moléculaires.

PROJET 2010 C - University of Antwerp - Prof. Dr. Vincent Timmerman, PhD & Dr. Katrien Janssens, PhD : Identification des mécanismes moléculaires communs dans les neuropathies héréditaires sensibles

Notre objectif est d'étudier les mécanismes biologiques communs entre deux maladies neurodégénératives du système nerveux périphérique; la maladie de Charcot-Marie-Tooth du type 2B (CMT2B) et la neuropathie héréditaire sensible du type 1 (HSAN-I). Les patients atteints du CMT2B ou HSAN-I partagent des caractéristiques cliniques importantes, la perte sensitive et les ulcères-mutilations, nécessitant souvent l'amputation des extrémités distales des membres.

Les gènes associés codent respectivement une GTPase de l'endosome (RAB7) et l'enzyme sérine-palmitoyltransférase (SPT). Bien que la fonction de ces protéines est bien connue, l'effet des mutations pathogènes n'est pas clair. Nous exprimerons les allèles mutants dans des cellules neuronales et dans la Drosophile (mouche du vinaigre). Les expériences in vitro seront utilisées afin d'étudier l'effet principal des mutations sur le fonctionnement neuronal. Les mouches transgéniques du RAB7 et SPT seront phénotypées en étudiant leur comportement et leurs défauts sensoriels et moteurs, aussi bien dans le stade larvaire que chez l'adulte. Ces modèles sont importants pour le développement et l'analyse de thérapies potentielles.

PROJET 2010 D - Université Libre de Bruxelles, Prof. Massimo Pandolfo - An iPS cell-based cellular model for Friedreich's ataxia to study pathogenesis and to test potential therapeutics

L'ataxie de Friedreich (AF) est une maladie neuromusculaire et neurodégénérative à hérédité autosomale récessive de fréquence approchant 1:40,000 en Europe. La cause de cette pathologie est une expression réduite d'une petite protéine mitochondriale : la frataxine. Les conséquences physiopathologiques du déficit en frataxine comprennent une altération de biogenèse des protéines à centre Fer-Soufre (plusieurs importantes enzymes impliquées dans la production d'énergie, métabolisme et réparation de l'ADN), un dysfonctionnement mitochondrial à cause d'une surcharge en Fer et une sensibilité accrue à l'attaque oxydative. Ces altérations, qui sont responsables des symptômes neuromusculaires et cardiaques affectant les patients atteints de l'AF, peuvent être ciblées par des interventions thérapeutiques réduisant ainsi les conséquences d'un niveau très bas de frataxine. Cependant l'AF reste sans traitement curatif à ce jour. Afin de mieux comprendre la

pathogénèse de l'AF et de développer des approches thérapeutiques, un modèle cellulaire fiable et reproductible de cette maladie est nécessaire. En fait, plusieurs modèles cellulaires et animaux ont été mis au point et investigués sans qu'aucun de ces modèles ne reprenne à la fois la cause génétique directe de la maladie, les cascades de sa pathogénèse et ses manifestations. Nous proposons de mettre au point un modèle cellulaire dérivé de cellules de patients, comme modèle idéal pour l'AF. Les cellules atteintes par la pathologie telles que certains types de neurones et les cardiomyocytes sont pratiquement non accessibles directement des patients. Les lymphocytes primaires et les fibroblastes de patients ont été souvent utilisés pour élucider certains aspects pathogéniques et pour tester des thérapies potentielles mais leur métabolisme et leur contexte épigénétique diffèrent de ceux des cellules atteintes en première ligne dans la pathologie. D'où l'importance d'avoir un meilleur modèle cellulaire récapitulant toutes les étapes dans la pathogénèse de l'AF ; de la mutation du gène de la frataxine jusqu'à l'homéostasie altérée au niveau des cellules spécifiquement vulnérables. La technologie choisie dans ce projet sera celle des cellules souches pluripotentes induites (iPSC). La possibilité de reprogrammer des cellules somatiques humaines pour acquérir un phénotype et des caractéristiques équivalentes à ceux des cellules souches embryonnaires humaines est désormais une méthode innovatrice et puissante pour développer de nouveaux outils dans l'étude de maladies génétiques. Ces cellules iPSC ainsi « reprogrammées » peuvent être différenciées en différents types cellulaires. Notre projet se base sur ces avancées en biologie cellulaire de développement pour générer des cultures de cellules de cervelet (cellules de Purkinje), un type cellulaire vulnérable, à partir de fibroblastes de biopsies de peau de patients atteints de l'AF. Nous utiliserons ensuite ces cultures pour étudier la pathogénèse de la maladie et pour tester des molécules qui stimulent la synthèse de la frataxine. Si les résultats seront encourageants, ces molécules pourront être proposées comme une potentielle thérapie pour l'AF, à tester dans des études cliniques.

PROJET 2010 E - UCL, Prof. Frédéric CLOTMAN - Rôles des facteurs de transcription Onecut dans le développement des jonctions neuro-musculaires et dans la différenciation gliale

Les maladies neuro-musculaires sont causées par des dysfonctionnements des composantes nerveuses (neurones et cellules gliales du système nerveux) ou musculaires, ou de la jonction entre ces deux tissus (appelées jonctions neuro-musculaires, qui assurent le transfert de l'information nerveuse vers le muscle et permet ainsi sa contraction). L'identification des programmes génétiques qui régulent le développement et la maintenance de ces composantes devrait permettre de contrôler ces processus et de les ré-activer si cela peut s'avérer bénéfique après une lésion du système nerveux ou pour traiter une maladie neuro-dégénérative. Nous avons récemment identifié une petite famille de protéines, appelées Onecut, qui contrôle des programmes génétiques nécessaires pour le développement des cellules gliales de la moelle et pour la formation des jonctions neuro-musculaires. Dans la moelle, les protéines Onecut sont indispensables pour la production d'oligodendrocytes, des cellules qui entourent les prolongements des neurones d'une substance isolante nécessaire à la transmission rapide de l'influx nerveux. Une atteinte des oligodendrocytes cause la sclérose en plaques. Les Onecut sont également nécessaires pour le développement des astrocytes, des cellules qui

contrôle de nombreux aspects du fonctionnement du système nerveux et dont les perturbations contribuent très vraisemblablement de manière déterminante aux maladies neuro-musculaires. Dans cette partie du travail, nous allons étudier comment les protéines Onecut contrôlent le développement de ces cellules, et si ces protéines pourraient être utilisées pour normaliser le fonctionnement de ces cellules dans des maladies où elles dysfonctionnent.

Dans le muscle, un des facteurs Onecut appelé HNF-6 est nécessaire pour la formation des jonctions neuro-musculaires. Dans cette partie du travail, nous voulons comprendre par quels mécanismes moléculaires HNF-6 stimule le développement des jonctions. Une bonne connaissance de ces mécanismes pourrait permettre de stimuler la formation de nouvelles jonctions dans des situations où celles-ci sont altérées.

Ces recherches devraient contribuer à définir de nouvelles stratégies thérapeutiques potentiellement applicables à différentes maladies neuro-musculaires.

PROJET 2010 F - UCL, Centre de Référence Neuromusculaire - Florence Chanteux, psychologue et Sandrine Cornet, infirmière - Livret pédagogique à destination des enfants malades

En tant qu'infirmière et psychologue du Centre de Référence Neuromusculaire, nous avons le projet de créer un livret illustré (un mélange de « Petit Pierre va en salle d'opération » et « Petit Pierre dévoile son cœur », pour les enfants ayant une maladie neuromusculaire. Notre objectif est d'informer les enfants sur leur pathologie et de faciliter la communication entre nous, professionnels de la santé, et eux, enfants- parents.

Nous désirons renforcer et optimaliser par ce livret interactif, notre prise en charge des enfants.

Nous sommes conscients du fait que « la maladie neuromusculaire » n'existe pas en tant que telle. C'est pour cette raison que le livret sera général. Par exemple, un enfant ayant une maladie de Charcot-Marie-Tooth se sentira autant concerné qu'un enfant avec une dystrophie musculaire de Duchenne ou une dystrophie myotonique de Steinert.

NB : ce projet sera financé dans le cadre de l'aide aux malades, pour soutenir celui-ci, vous pouvez verser votre aide sur le compte :

755-4676273-53

IBAN: BE53755467627353

BIC : AXABBE22

Titulaire : ABMM asbl

allée des Champs de Blé, 64 - 7033 CUESMES

PROJET 2010 H - UMons - Pr Alexandra BELAYEW - Etude de la voie WNT et de l'activation de la voie de l'atrophie dans la FSHD

La dystrophie musculaire facioscapulohumérale est une maladie génétique (1/20.000 naissances) liée à des délétions d'un fragment du chromosome 4. Chez les individus non affectés, le chromosome 4 comprend de 11 à 100 copies d'un élément répété de 3,3 kb nommé D4Z4. Dans les cellules il ne reste que 1 à 10 copies de D4Z4, ce qui mènerait à un changement de structure de la chromatine qui permettant l'expression des gènes voisins.

Nous avons identifié un gène DUX4 dans chaque unité D4Z4, ainsi qu'un gène voisin très semblable, nommé DUX4c. Nous avons montré que la protéine DUX4 est exprimé dans des myoblastes de patients atteints de FSHD mais pas chez les contrôles, et que DUX4c est exprimé dans des muscles de contrôles, et à plus hauts niveaux dans ceux de patients atteints de dystrophie de Duchenne et encore d'avantage dans les muscles FSHD. La protéine DUX4 est toxique à forte dose et induit la mort des cellules dans lesquelles on la produit au laboratoire. Nous avons montré que DUX4 est un facteur de transcription, une sorte de chef d'orchestre capable d'augmenter ou de réduire l'activité de plusieurs dizaines de gènes. Parmi ceux-ci, plusieurs gènes sont responsables de caractéristiques de la maladie : l'atrophie des muscles (gène PITX1), un stress oxydant, un défaut de différenciation musculaire, de l'inflammation. Un consortium de 8 laboratoires vient de confirmer qu'un gène DUX4 complet était nécessaire pour développer la FSHD. La protéine DUX4c ne présente pas une telle toxicité : elle est impliquée dans la régénération des muscles après lésion, mais, en excès, elle perturbe la différenciation musculaire. Au cours du développement de l'embryon, et dans le corps humain adulte, les cellules communiquent entre elles par des substances qui sont produites par les unes et se lient à des récepteurs à la surface des autres. Dans ce projet nous voulons étudier en détail les défauts de transmission de tels signaux à l'intérieur des cellules de patients atteints de la FSHD ainsi que le rôle de DUX4, DUX4c et PITX1 dans ces perturbations. Nous nous intéresserons en particulier à des signaux impliqués dans la fonte musculaire (atrophie) et dans la formation de fibres par les cellules du muscle ainsi qu'à des défauts de formation des vaisseaux sanguins qui ont été observés dans les yeux des patients. Nous avons pu mettre en évidence grâce au financement précédent une perturbation de ces signaux dans la FSHD. Nous continuerons donc l'étude des perturbations identifiées et tenterons de rétablir un fonctionnement normal de ces cellules en modulant les signaux aberrants.

PROJET 2010 I - Institut de Pathologie et Génétique, Dr Stéphanie Moortgat - Etude physiopathologique des amyotrophies spinales : évaluation fonctionnelle de la voie de signalisation NF-kappaB

Les amyotrophies spinales distales (dSMA) sont caractérisées par une atteinte des motoneurons des cornes antérieures de la moelle épinière. Elles couvrent un spectre de maladies hétérogènes tant d'un point de vue clinique que génétique. La majorité des patients présentent une atrophie et une faiblesse musculaire distale, sans troubles sensitifs associés. A ce jour, 14 gènes responsables de neuropathies motrices héréditaires distales (dHMN) ont été identifiés. Grâce au soutien de l'ABMM, une nouvelle forme généralisée de SMA chez l'enfant (AR-LMND) a été récemment décrite par le Dr Maystadt, dans l'équipe de recherche UCL (Professeur Verellen-Dumoulin, GMED, Bruxelles). Le gène responsable a été localisé sur les bras courts du chromosome 1, en 1p36 et une mutation pathogène dans le gène PLEKHG5 a été découverte chez les sujets atteints. Cette mutation entraîne la

formation d'agrégats intra-cellulaires et la perte de la fonction activatrice de la protéine PLEKHG5 sur la voie de signalisation NF-kappaB.

NF-kappaB joue un rôle très important dans la survie des neurones. Nous avons au cours de l'année 2009-2010 analysé l'effet des autres protéines impliquées dans les neuropathies motrices héréditaires sur la voie de signalisation NF-kappaB. Grâce à des études de transfections cellulaires, nous montrons que 9 gènes sur 10 étudiés activeraient de manière statistiquement significative la voie de signalisation NF-kappaB, permettant de penser que cette voie pourrait être une cible commune aux différentes protéines impliquées dans les SMA.

A présent, nous souhaitons confirmer et valider nos résultats par des techniques immunologiques ainsi que de la mutagenèse dirigée. Si nous prouvons que les mutations rapportées dans ces gènes entraînent une perte de la fonction protéique, nous démontrerons que la voie de signalisation est bien une cible commune aux différentes protéines impliquées dans les SMA, et qu'elle explique les différentes formes d'amyotrophies spinales. De nouveaux projets de recherche pourraient alors voir le jour, visant entre autres à comprendre le lien entre le dysfonctionnement de la voie de signalisation NF-kappaB et la dégénérescence du motoneurone. Cette découverte ouvrirait également la voie vers de nouvelles perspectives thérapeutiques pour tous les patients atteints d'amyotrophie spinale.

PROJET 2010 J - University Ghent, Prof. Dr. Jan De Bleecker - The Multiple Roles of the Cytokine Lymphotoxin β in Inflammatory Myopathies

Les myopathies importent une grande diversité de maladies musculaires avec des origines très hétérogènes. Notre laboratoire se spécialise dans les myopathies inflammatoires idiopathiques (MII). Les MII comportent 3 groupes principaux, entre autre les dermatomyosites (DM), les polymyosites (PM) et les myosites à inclusions (MAI). L'incidence des MII est de 1 à 2 sur 100000, ce qui implique que ces groupes seront tenus moins dans l'attention publique. Par conséquent, les intérêts industriels dans le développement de produits diagnostiques et thérapeutiques pour ces patients, sont aussi limités. Le traitement des myopathies inflammatoires pose encore de nombreux problèmes car la thérapie conventionnelle basée sur des glucocorticoïdes, appliquée dans différentes maladies auto-immunes, donne des effets secondaires endocriniens et métaboliques. L'aide de l'ABMM nous aidera à notre objectif d'augmenter la connaissance sur l'immunopathogénèse des MII. Ceci nous permettra également d'étudier pourquoi des patients affectés de MAI ne réagissent à aucune thérapie immunosuppressive ou immunomodulatrice. Jusqu'à présent, nous sommes toujours errant dans l'obscurité pourquoi ces patients qui présentent pourtant un tableau d'anormalités immunitaires sévères comparable aux patients souffrants des PM, ne répondent pas aux glucocorticoïdes généralement administrées.

Nos résultats préliminaires ont démontrés une expression accrue du cytokine Lymphotoxin β (LT β) sur la membrane des fibres musculaires apparemment normales dans le tissu musculaire des patients souffrants de diverses myopathies. Notre hypothèse est que le stress osmotique est à la base de cette augmentation d'expression. Des fibres musculaires endommagées dans la DMD, mais aussi dans les MII, subissent un stress osmotique, qui induit l'expression de diverses molécules nocives cellulaires. NFAT5 est un facteur de transcription induit dans ces conditions

comme une sorte de défense du muscle. Ce facteur de transcription n'est pas seulement responsable de l'expression des gènes osmoprotectives, mais il est également responsable de l'induction de LT β . Nous tenons à examiner la relation entre ces deux molécules afin de venir plus proche d'une thérapie appropriée.

PROJET 2010 L - UZ and K.U. Leuven, Philip Van Damme Neurology Department and Experimental Neurology - Evaluation of the therapeutic potential of progranulin in TDP-43-induced motor neuron degeneration

La Sclérose Latérale Amyotrophique (SLA) et la Démence Fronto-Temporale (DFT) sont deux maladies neurodégénératives qui coïncident à un niveau clinique, génétique et pathologique. Bien que la majorité des patients SLA ou DFT n'ont pas d'histoire familiale, les formes héréditaires de ces deux maladies ne sont pas rares. Quelques patients SLA ont des perturbations cognitives qu'on observe également dans des patients DFT, et certains patients DFT souffrent d'une dégénérescence des neurones moteurs ressemblant à la SLA. Des mutations dans le gène qui encode la protéine 'DNA/RNA binding protein TAR DNA binding protein 43' (TDP-43) sont une cause de la SLA et sont également observées dans des patients DFT. Des mutations qui causent une perte de fonction dans le gène qui encode le facteur de croissance 'progranulin' (GRN) résultant dans une réduction de niveau de la protéine GRN sont une cause fréquente de la DFT héréditaire avec ou sans SLA. Au niveau pathologique des deux formes de dégénérescence neurologique, les patients avec la SLA sporadique ou héréditaire avec des mutations TDP-43 et des patients avec la DFT sporadique ou héréditaire avec des mutations GRN montrent des inclusions qui contiennent TDP-43. GRN et TDP-43 jouent donc un rôle central dans le mécanisme pathologique à la base de la DFT/SLA. Puisqu'une réduction de GRN peut être à la base de la pathologie TDP-43, nous allons tester dans ce projet le potentiel thérapeutique de GRN contre la dégénérescence des neurones moteurs induit par TDP-43.

PROJET 2010 M - UMONS - Prof. Jean-Jacques Vanden Eynde Laboratory of Organic Chemistry : Bisbenzamidines as novel potential drug candidates for the treatment of myotonic dystrophy

Dans la dystrophie myotonique ou maladie de Steinert, les cellules de muscle produisent un ARN messager avec un grand nombre de répétitions CUG. Ces répétitions piègent une protéine nécessaire à la maturation d'autres ARN messagers. Par conséquent la maturation de certains ARN messagers ne se fera pas correctement et ils dirigeront la synthèse de protéines anormales pour un muscle adulte. La pentamidine est un produit chimique qui peut libérer la protéine de maturation piégée par les répétitions CUG, et qui restaure une maturation correcte des ARN messagers dans des cellules de muscle en culture au laboratoire. Malheureusement la pentamidine est toxique chez l'animal et on ne peut atteindre une dose suffisante pour cet effet correcteur. Pour un autre projet thérapeutique, nous avons synthétisé une série de pentamidines modifiées qui ne sont pas toxiques, et nous voulons évaluer leur capacité à restaurer une maturation correcte des ARN messagers dans des cellules de muscle en culture qui constituent un modèle de la dystrophie myotonique.

PROJET 2010 N - ULB - Prof. F. Devreker & UMons - Prof. A. Belayew : Study of DUX4 mRNA and protein expression in hESC and upon differentiation.

La dystrophie facioscapulohumérale (FSHD) est associée à l'expression dans les muscles des patients de la protéine DUX4, un facteur de transcription qui perturbe l'activité de dizaines de gènes et cause notamment l'atrophie musculaire. Dans ce projet nous nous intéressons à la fonction normale de DUX4. Des résultats préliminaires en collaboration avec le Prof. A. Belayew de l'Université de Mons, suggèrent que cette protéine est normalement exprimée au tout début du développement des embryons. Comme DUX4 n'existe pas chez les animaux de laboratoire, nous proposons de l'étudier dans des cellules embryonnaires souches humaines (hES). De par notre expérience dans le domaine de la fécondation in vitro à l'hôpital Erasme, nous avons pu développer des lignées de cellules hES à partir d'embryons surnuméraires. Nous étudierons l'expression de DUX4 dans les cellules hES et comment elle est modifiée au cours de la différenciation lorsque se forment les premières cellules de différents tissus. Nous étudierons aussi comment la suppression de DUX4 perturbe la vie ou la différenciation de ces cellules en culture au laboratoire. De plus par une collaboration avec le Prof. K. Sermon de la VUB, nous aurons accès à des cellules hES dérivées d'un embryon atteint de la FSHD et pourront réaliser les mêmes études sur ces cellules très rares. Un des grands intérêts de ces études est que nous obtiendrons en culture des cellules de toutes sortes de tissus qui ne sont pas accessibles chez les malades et n'ont jamais été étudiés.

PROJET 2010 O - UCL Département de Physiologie Laboratoire de Physiologie Cellulaire - Philippe Gailly, M.D, Ph.D. - Role of TRP channels in the physiology of normal and dystrophic muscle.

La maladie de Duchenne se caractérise par une dégénérescence musculaire importante et précoce. Il s'ensuit une perte progressive de force qui est extrêmement invalidante. Nous étudions un modèle murin (souris mdx) de la maladie qui, comme le patient atteint de dystrophie, est déficient en dystrophine, une protéine du cytosquelette. La dystrophine constitue un lien physique entre la matrice extracellulaire (laminines...) et l'actine cytosquelette. Son absence rend la membrane apparemment plus fragile et le muscle dystrophique est ainsi particulièrement sensible à la contraction excentrique (perte importante de force lors de contractions musculaires répétées accompagnées d'un allongement musculaire). Nous avons montré précédemment que l'absence de dystrophine provoque également un contrôle anormal des certains canaux ioniques membranaires. Ceci se solde par une entrée accrue de calcium dans la fibre musculaire ce qui pourrait entraîner l'activation de protéases calcium-dépendantes appelées calpaines, provoquer un dysfonctionnement mitochondrial et ainsi mener à la mort cellulaire. Nous avons récemment montré que parmi les canaux ioniques mal contrôlés, deux isoformes jouent un rôle particulièrement important : TRPC1 contrôle la vitesse de migration des myoblastes et leur différenciation en myotubes ; TRPV2 semble activé par l'étirement et son inhibition semble protéger le muscle contre les dommages causés lors d'exercices excentriques. Nous proposons d'étudier le rôle de TRPC1 in vivo lors

de la régénération post- dégénérescence induite par injection de cardiotoxine (souris normales) ou lors de la régénération observée après la phase de dégénérescence induite par le manque de dystrophine (souris mdx). Nous proposons également d'essayer de décrypter les mécanismes d'activation de TRPV2 ainsi que d'en décrire les caractéristiques pharmacologiques. Ces deux isoformes de canaux ioniques constituent des cibles potentiellement intéressantes dans le traitement de la dystrophie.

PROJET 2010 P - UCL - Pr Emmanuel Hermans - Role of AMP activated protein kinase in the regulation of astroglial glutamate uptake in amyotrophic lateral sclerosis

La sclérose latérale amyotrophique (maladie de Charcot) est une maladie neurodégénérative qui affecte spécifiquement les motoneurones. La mort de ces cellules qui contrôlent la motricité entraîne la paralysie accompagnée d'une importante fonte musculaire. A l'heure actuelle, la prise en charge médicale est essentiellement symptomatique.

Les causes à l'origine de cette maladie grave sont à ce jour encore inconnues et diverses hypothèses ont déjà été proposées pour expliquer la mort des motoneurones. La découverte des formes familiales (génétiques) de la maladie ont permis de développer des modèles animaux, outils indispensables pour progresser en recherche fondamentale. Notre équipe s'intéresse particulièrement à la neurotoxicité induite par un excès d'un neurotransmetteur particulier, le glutamate, libéré dans les synapses et assurant la communication entre les neurones. L'élimination naturelle du glutamate dans le système nerveux est assurée par des cellules non neuronales spécialisées, les astrocytes. Le dysfonctionnement d'une ou de plusieurs étapes de la métabolisation du glutamate au sein de ces cellules pourrait être à l'origine de l'apparition et du développement de cette pathologie neuromusculaire. Notre projet de recherche vise à élucider les mécanismes de régulation de cette métabolisation du glutamate au sein des astrocytes.

Le métabolisme global de chaque cellule de l'organisme est finement régulé par une protéine particulière, l'AMPK. Cette dernière va jouer un véritable rôle de jauge métabolique cellulaire. En effet, lorsque la cellule dispose de peu de ressources d'énergie sous forme d'ATP, l'AMPK inhibe les réactions consommatrices d'ATP et favorise les réactions qui en produisent et inversement lors de la situation inverse. Or, les mécanismes de pompage et de transformation de glutamate par les astrocytes sont consommateurs d'ATP. Il est donc probable qu'ils soient sous la commande de l'AMPK et qu'une éventuelle dérégulation de cette protéine puisse entraîner un dysfonctionnement général de la métabolisation du glutamate et une neurotoxicité résultante. Par le biais de la régulation de l'AMPK, il serait donc possible de diminuer la toxicité du glutamate afin de protéger les motoneurones. Les travaux envisagés dans ce nouveau projet visent à mesurer l'expression et l'activité de l'AMPK des astrocytes dans des conditions physiologiques et dans le contexte de la sclérose latérale amyotrophique et à étudier les effets de la modification de l'activité de l'AMPK sur la métabolisation du glutamate. Ces expériences sont réalisées in vitro, sur des cultures d'astrocytes, mais également in vivo, en croisant des animaux d'une lignée développant la neuropathie et ceux d'une lignée dépourvue d'AMPK. L'étude de l'évolution de la maladie dans des animaux issus de ces croisements permettront de valider ou non les hypothèses sur le rôle de l'AMPK

dans la sclérose latérale amyotrophique. Les résultats obtenus préciseront l'utilité de poursuivre des recherches dans cet axe pour définir des approches thérapeutiques futures de cette maladie neuromusculaire.

PROJET 2009/01 : Dr Eric Storkebaum & Prof. Albena Jordanova (VIB Laboratory of Developmental Genetics KULeuven, VIB Department of Molecular Genetics, University of Antwerp)

Deciphering the molecular mechanisms of neuronal dysfunction induced by DI-CMTC associated mutations in YARS using a Drosophila DI-CMTC model

Budget : 20.000 EUR

Résumé :

La neuropathie de «Charcot-Marie-Tooth» (CMT) est caractérisée par la dégénérescence des nerfs périphériques, moteurs et sensoriels. Cette maladie conduit à des déficits moteurs (démarche handicapée), des affaiblissements et des atrophies des muscles des membres, à la perte ou au dysfonctionnement de la sensibilité des extrémités et à des déformations squelettiques (pied creux, orteils en forme de marteau ou mains crochues). Le « DI-CMT » est un variant dominant du CMT, caractérisé par une dégénération et une démyélinisation des axones. Nous étudions le type C du DI-CMT (DI-CMTC), une aberration génétique qui est causée par des mutations dans le gène codant pour la « Tyrosyl-tRNA synthetase » (YARS), une enzyme qui joue un rôle primordial dans la synthèse des protéines. Cependant, les mécanismes moléculaires par lesquels ces mutations conduisent à une neuropathie des nerfs périphériques moteurs et sensoriels restent à ce jour inconnus.

Nous avons élaboré un modèle génétique pour le DI-CMTC en exprimant les variantes humaines de la protéine YARS (hYARS) chez la mouche du vinaigre (*Drosophila melanogaster*). Les mouches recombinantes DI-CMTC présentent un nombre de caractéristiques que l'on retrouve dans la maladie humaine, y compris des performances moteurs affectées et des dysfonctionnements neuronaux. De plus, l'expression du mutant humain hYARS induit des phénotypes sélectionnables, c'est-à-dire conduisant à des modifications directement observables, comme des modifications des yeux des mouches. Nous avons utilisé ce phénotype pour identifier des gènes qui modifient les anomalies des yeux. Maintenant, nous voulons déterminer si ces gènes modifient aussi les phénotypes neuronaux des mouches DI-CMTC. De plus, nous voulons étudier les processus cellulaires qui sont activés en réponse à l'expression des versions mutantes de YARS. Ce projet pourrait nous apporter non seulement des éclairages nouveaux quant à la pathogenèse moléculaire de la DI-CMTC, mais aussi de nouvelles cibles génétiques potentielles pour des thérapeutiques futures. Cette recherche pourrait donc être un premier pas pour trouver un traitement effectif pour cette maladie, qui reste encore incurable.

PROJET 2009/02 : KULeuven – Prof. Ludo Van Den Bosch

Création de modèles in vivo pour la maladie de Charcot-Marie-Tooth et neuropathies motrices héréditaires provoquées par HSPB1 mutée

Budget : 20.000 EUR

Résumé :

La maladie de Charcot-Marie-Tooth est la plus fréquente des maladies héréditaires du système nerveux périphérique affectant 1 individu sur 2500. Les symptômes cliniques comprennent une dégénérescence progressive des muscles distaux des membres, une diminution ou absence des reflexes des tendons, des déformations du pied, une démarche perturbée et une perte de sensation. D'un point de vue électrophysiologique la maladie CMT est classifiée en trois groupes: les formes de démyélinisation (type 1), les formes axonales (type 2) et les formes spinales. Ces dernières sont caractérisées par une perte sélective des neurones moteurs inférieurs ce qui fait qu'on les appelle parfois neuropathies motrices héréditaires (NMH) distales. Dans notre travail de collaboration, nous avons identifié 5 mutations missense différentes dans le gène qui encode 'le small heat shock protein' (Hsp27/HSPB1) et cause la CMT2 ou les NMH distales. A ce stade, le mécanisme pathologique à la base de CMT2 et/ou NMH distale causée par HSPB1 mutée reste non résolu.

Objectifs de cette étude

Nous tenterons tout d'abord de découvrir le ou les mécanisme(s) à la base de CMT2 et/ou NMH distale causée par HSPB1 mutée. Nous nous concentrerons sur trois aspects en utilisant les souris S135F-HSPB1 dont nous disposons déjà : (1) la perturbation du transport axonal in vitro et in vivo, (2) l'agrégation de HSPB1 mutée, et (3) le rôle de HSPB1 mutée dans des cellules non-neurales. Ensuite nous créerons une souris P182L-HSPB1 NMH distale, nous caractériserons le phénotype et nous le comparerons avec le phénotype des souris S135F-HSPB1 CMT2. Il sera important d'identifier les différences possibles entre les deux génotypes/phénotypes pour notre recherche du mécanismes pathologique.

Implications

Bien que ceci aille au-delà du présent projet, il est évident que les souris avec phénotypes semblables au CMT2 ou NMH distale humaines peuvent être utiles pour de possibles buts thérapeutiques. Nous pensons que toute information sur le mécanisme pathologique peut nous aider à choisir les stratégies les plus efficaces.

PROJET 2009/03 : KULeuven – Prof. Peter Carmeliet

In vivo evaluation of the therapeutic safety of VEGF-B lentiviral gene transfer for treatment of Amyotrophic Lateral Sclerosis

Budget : 20.000 EUR

Résumé :

La sclérose latérale amyotrophique ou SLA est une maladie dévastatrice caractérisée par la perte sélective des motoneurones qui innervent les muscles squelettiques, conduisant à une paralysie complète et, finalement, la mort. Actuellement, aucun traitement efficace n'est disponible. Cependant, au cours des dernières années, d'énormes efforts ont été déployés pour élucider la physiopathologie de cette maladie afin de découvrir de nouveaux traitements potentiels. Par exemple, nous avons déjà montré qu'une diminution de l'expressions du facteur de croissance endothélial vasculaire VEGF-A aggrave la SLA dans les souris modèles et est associée à un risque accru pour la SLA chez les humains.

À l'inverse, une thérapie protéique VEGF ou le transfert de gènes ralentit la mort des motoneurones dans des modèles animaux de la SLA. La thérapeutique potentielle du VEGF-A pour la SLA est actuellement testée dans en essai clinique de phase I.

Nous avons récemment rapporté que le VEGF-B, un homologue de VEGF, exerce également des effets neuroprotecteurs, via la signalisation du récepteur tyrosine kinase FLT1. Alors que le VEGF-A est aussi un facteur angiogénique puissant, VEGF-B médiatise ses effets neuroprotecteurs sans induire la croissance des vaisseaux sanguins ou la perméabilité. Ce profil de sécurité extraordinaire pourrait introduire VEGF-B en tant que nouvelle cible thérapeutique prometteuse pour la SLA.

PROJET 2009/04 : UCL – Prof. Emmanuel Hermans

Perturbation de l'homéostasie glutamatergique dans la Sclérose Latérale Amyotrophique : étude de la régulation de l'expression et de la fonction des transporteurs du glutamate.

Budget : 20.000 EUR

Résumé :

La sclérose latérale amyotrophique (maladie de Charcot) est une maladie neurodégénérative grave qui affecte spécifiquement les motoneurones. La mort de ces cellules contrôlant la motricité entraîne la paralysie, laquelle s'accompagne d'une fonte musculaire importante. A l'heure actuelle, la prise en charge médicale est essentiellement symptomatique.

Les causes déclenchant cette maladie grave sont à ce jour encore inconnues et diverses hypothèses ont déjà été proposées pour expliquer la mort de ces

motoneurones qui contrôlent les commandes musculaires. La découverte des formes familiales (génétiques) de la maladie ont permis de développer des modèles animaux, outils indispensables pour progresser en recherche fondamentale. Notre équipe s'intéresse particulièrement à la toxicité du glutamate sur les neurones et les processus qui permettent de limiter cette toxicité. Ainsi, le glutamate est un neurotransmetteur très important pour le fonctionnement du système nerveux central, mais dès qu'il est présent en quantité excessive, il provoque de graves lésions aux cellules nerveuses. L'élimination naturelle du glutamate dans le système nerveux est assurée par certaines cellules (les astrocytes), et nous cherchons à comprendre ce qui régule ces mécanismes d'élimination. En effet, nous étudions les dysfonctionnements qui affectent ces cellules et évaluons des approches qui permettraient de corriger ou même de renforcer l'activité de ces cellules. Par ce biais, il serait possible de diminuer la toxicité du glutamate et d'ainsi protéger et les motoneurones. Les travaux envisagés dans ce nouveau projet visent à étudier l'effet de certains neuropeptides sur les astrocytes et sur leur capacité à contrôler les taux de glutamate. Ces expériences sont réalisées in vitro, sur des cultures d'astrocytes, mais également in vivo, en administrant ces peptides protecteurs à des rongeurs développant la sclérose latérale amyotrophique. Cette recherche permettra de valider directement notre hypothèse et précisera l'utilité de poursuivre des recherches dans cet axe pour définir des approches thérapeutiques futures de cette maladie neuromusculaire.

PROJET 2009/05 : UGent – Prof. Dr. Jan L. De Bleecker

NF- κ B regulated genes and dendritic cell subpopulations in idiopathic inflammatory myopathies

Budget : 20.000 EUR

Résumé :

Les myopathies inflammatoires (MI) forment un groupe très hétérogène de maladies auto-immunes des muscles squelettiques. Les patients souffrent d'un affaiblissement musculaire qui peut mener à une invalidité importante. En grand, il y a trois groupes: les dermatomyosites (DM), les polymyosites (PM) et les myosites à inclusions (MAI). DM affecte des personnes de tous âges et des enfants, tandis que le PM se produit chez des adultes au-dessus de 18 ans et MAI affecte des personnes âgées de plus de 50 ans. Le traitement des MI pose encore de nombreux problèmes. La thérapie conventionnelle basée sur des glucocorticoïdes (GC) appliquée dans différentes maladies auto-immunes, est efficace dans la plupart des patients souffrants du PM ou DM. Par contre, les patients affectés de MAI, dans lequel le mécanisme immunopathologique est pourtant similaire au PM, ne réagissent à aucune thérapie immunosuppressive ou immunomodulatrice.

L'inflammation chronique des tissus musculaires implique l'interaction d'une multitude de médiateurs solubles qui influencent le micro-environnement musculaire.

L'augmentation de l'activation du facteur de transcription NF κ B, semble être impliqué dans la pathogénie de différentes myopathies inflammatoires et dégénératives. Les études précédentes ont montré que plusieurs gènes sont

supprimés dans les MI. Certains de ces gènes ont en commun qu'ils sont contrôlés par le NFkappaB. Différents dimères de l'NFkappaB résultent dans différentes propriétés transcriptionnelles et reconnaissent des cibles d'ADN différents. Parmi les nouvelles stratégies thérapeutiques pour des maladies auto-immunes et notamment les MI, se trouve le blocage de l'NFkappaB spécifique avec des peptides. Cette stratégie thérapeutique implique cependant une caractérisation en profondeur de la famille des membres NFkappaB dans les tissus MI. La première partie de notre projet est d'abord un prolongement de notre recherche précédente, en mettant l'accent sur l'influence des glucocorticoïdes (GC) sur NFkappaB et des gènes régulés par ce facteur de transcription. Dans ce nouveau projet, nous voulons comparer l'activité NFkappaB en myotubes de MAI et de la dystrophie musculaire de Duchenne (DMD). La signification de ce projet réside dans l'histopathologie, qui caractérise les deux maladies musculaires: des mécanismes inflammatoires et des effets dégénératives se produisent en MAI alors qu'un défaut génétique dans le gène de la dystrophine en DMD cause la dégénérescence des fibres musculaires et finalement, la libération secondaire des médiateurs inflammatoires. Notre hypothèse est que différents dimères de l'NFkappaB et leurs mécanismes jouent un rôle dans la MAI et le DMD. Les interactions entre les récepteurs des glucocorticoïdes et les facteurs de transcription ont déjà été présentées in vitro, mais n'ont pas été démontrées dans le tissu musculaire humain.

Au cours de notre recherche sur les NFkappaB, nous avons remarqué qu'une bonne partie des cellules inflammatoires qui envahissent des fibres musculaires non-nécrotiques dans les PM et IBM sont des cellules dendritiques (DC). Ils sont fondamentales pour l'induction et l'organisation du système immunitaire. Ces soi-disants "sentinelles" font parties des tissus périphériques pour agir contre les agents pathogènes dans un milieu normal. La deuxième partie de ce projet vise à mieux connaître les différents sous-types de DC qui sont présents dans les tissus musculaires en MI. Des recherches précédentes suggèrent une participation active des DC dans la physiopathologie d'IM. La caractérisation des populations DC est un but difficile. Nos études préliminaires indiquent une grande plasticité des cellules, de sorte qu'il est difficile de restreindre un marqueur membranaire à un certain sous-type de DC. Nous voulons faire un inventaire de l'ensemble de la population de cellules dendritiques dans des différents MI et de leur statut d'activation car ils sont des acteurs clés dans le développement des différentes réactions de l'immunité.

PROJET 2009/06 : Université de Liège – Prof. Rachelle Franzen et Prof. Dr. Jean Schoenen

LA REACTION INFLAMMATOIRE CONSECUTIVE AUX TRAUMATISMES NERVEUX : ETUDE DU RÔLE DE LA CYTOKINE PLGF (placental growth factor) DANS LA DEGENERESCENCE WALLERIENNE

Budget : 18.100 EUR

Résumé :

Tout traumatisme nerveux affectant l'intégrité de l'axone et entraînant sa dégénérescence, est accompagné d'une réaction inflammatoire, différente en

fonction de la localisation centrale ou périphérique de la lésion. Du bon déroulement de cette réaction inflammatoire dépend le succès de la régénération de l'axone, essentielle à la récupération fonctionnelle.

Cette réaction inflammatoire, appelée dégénérescence Wallérienne, est orchestrée par un réseau de cytokines, molécules modulant l'inflammation. Parmi ces molécules, le facteur de croissance placentaire (PLGF) possède plusieurs propriétés suggérant qu'il joue un rôle dans l'inflammation post-lésionnelle. En effet, il voit son expression augmenter en conditions de stress, telles que les phénomènes inflammatoires ou les lésions traumatiques, dans de nombreux types cellulaires et notamment dans les cellules gliales et certains neurones. Il possède également un effet activateur et chémoattractif sur les monocytes.

Notre projet a pour ambition d'étudier le rôle du PLGF dans la dégénérescence Wallérienne. En utilisant un modèle de traumatisme au niveau périphérique, sur des souris de type "sauvage" et des souris dont le gène pour le PLGF a été invalidé (pgf^{-/-}), nous avons démontré que le PLGF est un acteur important pour le bon déroulement de cette DW et donc pour la régénération axonale. Les résultats obtenus indiquent que tant les cellules de Schwann que les macrophages voient leurs « cinétiques d'intervention » retardées chez les souris pgf^{-/-}. Comprendre les mécanismes moléculaires impliqués dans ces phénomènes et perturbés par l'absence de PLGF constituent à présent l'objet de nos recherches.

Il s'agit d'une étude originale, rien n'étant à l'heure actuelle connu sur l'expression et le rôle du PLGF dans le système nerveux. L'étude des mécanismes cellulaires de la dégénérescence Wallérienne est une étape cruciale dans la compréhension des mécanismes contrôlant la régénération axonale, efficace dans le système nerveux périphérique, mais avortée dans le système nerveux central.

PROJET 2009/07 : UCL – Prof. Philippe Gailly

Role of TRP channels in the physiology of normal and dystrophic muscle.

Budget : 20.000 EUR

Résumé :

La maladie de Duchenne se caractérise par une dégénérescence musculaire importante et précoce. Il s'ensuit une perte progressive de force qui est extrêmement invalidante. Nous étudions un modèle murin (souris mdx) de la maladie qui, comme le patient atteint de dystrophie, est déficient en dystrophine, une protéine du cytosquelette. La dystrophine constitue un lien physique entre la matrice extracellulaire (laminines...) et l'actine cytosquelette. Son absence rend la membrane apparemment plus fragile et le muscle dystrophique est ainsi particulièrement sensible à la contraction excentrique (perte importante de force lors de contractions musculaires répétées accompagnées d'un allongement musculaire). Nous avons montré précédemment que l'absence de dystrophine provoque également un contrôle anormal des certains canaux ioniques membranaires. Ceci se solde par une entrée accrue de calcium dans la fibre musculaire ce qui pourrait entraîner

l'activation de protéases calcium-dépendantes appelées calpaines, provoquer un dysfonctionnement mitochondrial et ainsi mener à la mort cellulaire. Plus récemment, nous avons étudié plus en détail les propriétés biophysiques des canaux en question et montré qu'ils pouvaient être activés non seulement par la vidange des stocks intracellulaires de calcium (reticulum sarcoplasmique) mais aussi par l'étirement membranaire. Ces deux stimuli se produisent lors de chaque contraction musculaire ; nous proposons donc d'étudier de rôle de ces canaux dans la sensibilité du muscle dystrophique à la contraction excentrique.

Nous avons montré que ces canaux stocks-dépendants et mécanosensibles faisaient partie d'une famille de canaux appelés TRP. Nous proposons de déterminer avec précision les isoformes impliquées de façon à pouvoir les inhiber spécifiquement à l'aide d'outils pharmacologiques.

Deux isoformes de ces canaux sont actuellement à l'étude, les canaux TRPC1 et TRPV2. Ces études impliquent l'utilisation de modèles cellulaires génétiquement modifiés ou murins réprimant ou surexprimant les isoformes potentiellement impliquées..

Récemment, nous avons observé que les canaux TRP étaient également impliqués dans le développement musculaire, notamment dans la migration des myoblastes et dans leur différenciation en myotubes. Nous étudierons donc leurs rôles dans le processus de régénération consécutive à la phase de dégénérescence observée dans la myopathie.

Enfin, en étudiant des modèles de souris génétiquement modifiées n'exprimant pas certaines isoformes de ces canaux ioniques de la famille TRP, nous nous sommes rendus compte de leur importance dans la fatigue musculaire. Ceci sera investigué in vitro et in vivo.

PROJET 2009/08 : UAntwerpen – VIB Department of Molecular Genetics – Prof. Dr. Vincent Timmerman

Etude d'interactions protéiques différentielles pour les gènes mutés dans les neuropathies de CMT

Budget : 20.000 EUR

Résumé :

La neuropathie de Charcot-Marie-Tooth (CMT) est une des plus fréquentes maladies neuromusculaires héréditaires avec une prévalence de 1 sur 2500 individus. La maladie provoque une faiblesse et atrophie musculaire des membres inférieurs, les muscles du pied et de la main. La plupart des patients fait recours à des aides orthopédiques ou sont dépendent de la chaise roulante. La CMT provoque une dégénérescence des nerfs du système nerveux périphérique. A ce jour, 800 mutations dans plus de 40 gènes ont été identifiés pour la CMT et les maladies apparentées. La moitié des gènes sont directement impliqués dans la myélinisation et maintenance du nerf périphérique, et étaient considérés les gènes candidats pour

les neuropathies du CMT. Par contre, nous avons récemment identifié d'autres gènes avec expression général, c.-à-d. avec une fonction élémentaire dans nos cellules, qui parmi tout causent une dégénérescence spécifique du nerf périphérique.

Ce projet a pour but d'utiliser une approche du protéome, une méthode TAP pour purification des protéines afin d'isoler des complexes protéiques sans les perturber, pour ensuite les analyser par spectrométrie de masse. Cette méthode nous permet d'identifier des interactions différentielles entre les protéines normales et les protéines mutées. Des moyens bioinformatiques seront utilisés afin de développer un "network" compréhensive entre les mutations et gènes du CMT. Cette étude contribuera à mieux comprendre le rôle principal des gènes suspects et les mécanismes pathologiques des protéines impliqués dans la CMT.

PROJET 2009/09 : FUNDP (Namur) – Prof. Patsy Renard – Prof. Thierry Arnould

Analyse des contributions respectives de la biogenèse et de l'autophagie mitochondriales à l'abondance de la population mitochondriale de lignées de cellules humaines (musculaires et non musculaires) cybrides porteuses de la mutation ponctuelle A8344G

Budget : 20.000 EUR

Résumé :

Les myopathies mitochondriales sont causées par des altérations génétiques qui influencent directement le fonctionnement de la chaîne de transport d'électrons de la mitochondrie, principale productrice d'énergie dans la cellule. Ces défauts génétiques peuvent survenir dans des gènes localisés dans le noyau de la cellule, ou bien dans le génome contenu dans les mitochondries (ADNmt).

Au niveau tissulaire, les myopathies mitochondriales sont caractérisées par une faiblesse musculaire et une amyotrophie (perte du tissu musculaire) progressives, qui pourraient provenir d'une mort cellulaire par apoptose (ou suicide cellulaire). En effet, plusieurs études réalisées sur des biopsies musculaires de patients souffrant de myopathies mitochondriales indiquent la présence de marqueurs apoptotiques. Récemment, il a été montré que l'apoptose s'observe principalement dans les fibres musculaires contenant beaucoup de mitochondries (fibres reconnaissables par des stries rouges : « ragged red fibers »). Bien que la prolifération des mitochondries puisse se comprendre comme un moyen de compenser par le nombre les déficiences des mitochondries qui produisent peu d'énergie, cette découverte suggère qu'un trop grand nombre de mitochondries peut entraîner le suicide de la cellule, et génère plusieurs questions :

- Par quels mécanismes le dysfonctionnement des mitochondries provoque-t-il une augmentation de l'abondance de la population mitochondriale? Est-ce par une biogenèse mitochondriale accrue ou par une altération du processus naturel de dégradation des mitochondries (processus appelé mitophagie)?

- Pourquoi cette accumulation de mitochondries semble spécifique du tissu

musculaire, alors que les autres cellules de l'organisme sont également porteuses des défauts génétiques mitochondriaux?

- Quels sont les liens entre un excès de mitochondries et une propension à la mort par apoptose dans les cellules musculaires présentant un dysfonctionnement mitochondrial?

Nous aborderons ces différentes questions à l'aide de cellules en culture appelées "cybrides" contenant des mitochondries porteuses de la mutation A8344G dans l'ADNmt. Cette mutation, responsable de la pathologie MERRF, perturbe la synthèse de l'ensemble des protéines codées par le génome mitochondrial. Nous disposons déjà de lignées cellulaires cybrides provenant d'un ostéosarcome humain, dans lesquelles l'abondance des mitochondries n'est pas augmentée en réponse à la mutation. Nous créons actuellement des lignées cellulaires cybrides d'origine musculaire. Ces lignées cellulaires mutées seront comparées à leur équivalent sain afin d'évaluer la biogenèse des mitochondries et la mitophagie. Nous rechercherons les mécanismes moléculaires qui lient ces caractéristiques au dysfonctionnement de la chaîne respiratoire.

Ces recherches permettront de mieux comprendre les relations qui existent, dans des cellules musculaires humaines, entre les mitochondries déficientes dans leur capacité de produire de l'énergie et le turn-over des mitochondries. Les résultats attendus sont susceptibles d'ouvrir de nouvelles perspectives thérapeutiques.

PROJET 2009/10 : Prof. Frédéric CLOTMAN - Laboratoire de Neuro-Différenciation (NEDI) - Institut de Neurosciences (INES) – UCL

Rôles du facteur de transcription HNF-6 dans le développement du système neuromusculaire, et étude des mécanismes favorisant la récupération locomotrice en absence d'HNF-6

Budget : 20.000 EUR

Résumé :

Le système nerveux central a longtemps été considéré comme étant incapable de se reconstruire (se régénérer) lorsqu'il est endommagé par un accident ou une maladie. On sait maintenant qu'une régénération spontanée est possible, dans le cerveau comme dans la moelle épinière. Elle n'est toutefois pas suffisante, dans la plupart des cas, pour assurer la récupération des fonctions altérées.

Nous étudions un modèle de souris qui présentent une importante paralysie des membres à la naissance, mais qui montrent en grandissant une récupération spontanée spectaculaire de leurs capacités locomotrices leur permettant dans certains cas de se déplacer à l'âge adulte aussi bien que les souris normales. Les souris que nous étudions portent une mutation dans un gène qui code pour une protéine appelée HNF-6, membre d'une famille appelée Onecut. Nos travaux récents ont montré que les protéines Onecut sont indispensables pour le développement des circuits locomoteurs de la moelle qui contrôlent directement la contraction des

muscles du tronc, des membres et des viscères.

Ceci explique la paralysie observée à la naissance chez les souris portant la mutation du gène Hnf6. Cependant, la récupération fonctionnelle spectaculaire observée au cours de la vie de ces souris suggère qu'elles présentent des caractéristiques particulières qui favorisent la récupération des capacités locomotrices.

Dans le cadre de ce projet, nous voulons d'abord comprendre comment se passe ce processus de régénération chez les souris knock-out Hnf6, et en identifier les mécanismes. Ensuite, nous voulons savoir si les mécanismes favorisant la régénération que nous aurons découverts peuvent être transposés à d'autres situations dans lesquelles les neurones moteurs de la moelle sont endommagés, après une lésion de la moelle ou dans un modèle animal de la sclérose latérale amyotrophique (maladie de Charcot). Ces informations devraient contribuer à développer des thérapies pour les lésions et les pathologies de la moelle épinière.

PROJET 2009/11 Université de Mons-Hainaut – Prof. A. Belayew

Etude de la voie WNT et de l'activation de FOXO dans la FSHD

Budget : 20.000 EUR

Résumé :

La dystrophie musculaire facioscapulohumérale est une maladie génétique (1/20.000 naissances) liée à des délétions d'un fragment du chromosome 4. Chez les individus non affectés, ce locus comprend de 11 à 100 copies d'un élément répété de 3,3 kb nommé D4Z4. Dans les cellules de patients, où il ne reste que 1 à 10 copies de D4Z4, un changement de structure de la chromatine qui permettrait l'expression des gènes voisins.

Nous avons identifié un gène DUX4 dans chaque unité D4Z4, ainsi qu'un gène voisin très semblable, nommé DUX4c. La protéine DUX4 est toxique à forte dose et induit la mort des cellules dans lesquelles on la produit au laboratoire. En collaboration avec plusieurs groupes de chercheurs, nous avons montré que DUX4 est un facteur de transcription, une sorte de chef d'orchestre capable d'augmenter ou de réduire l'activité de plusieurs dizaines de gènes. Parmi ceux-ci, plusieurs gènes sont responsables de caractéristiques de la maladie : l'atrophie des muscles (gène PITX1), un stress oxydant, un défaut de différenciation musculaire, de l'inflammation.

La protéine DUX4c ne présente pas une telle toxicité : elle est impliquée dans la régénération des muscles après lésion, mais, en excès, elle perturbe la différenciation musculaire. Nous avons montré que la protéine DUX4 est exprimé dans des myoblastes de patients atteints de FSHD mais pas chez les contrôles, et que DUX4c est exprimé dans des muscles de contrôles, et à plus hauts niveaux dans ceux de patients atteints de dystrophie de Duchenne et encore d'avantage dans les muscles FSHD.

Au cours du développement de l'embryon, et dans le corps humain adulte, les cellules communiquent entre elles par des substances qui sont produites par les unes et se lient à des récepteurs à la surface des autres. Dans ce projet nous voulons étudier en détail les défauts de transmission de tels signaux à l'intérieur des cellules de patients atteints de la FSHD ainsi que le rôle de DUX4, DUX4c et PITX1 dans ces perturbations. Nous nous intéresserons en particulier à des signaux impliqués dans la fonte musculaire (atrophie) et des défauts de formation des vaisseaux sanguins qui ont été observés dans les yeux des patients.

Nous tenterons enfin de rétablir un fonctionnement normal de ces cellules en bloquant les signaux aberrants.

PROJET 2009/12 : Institut de Pathologie et de Génétique - Gosselies – Dr Stéphanie Moortgat

Etude génétique et physiopathologique des amyotrophies spinales de l'enfant non liées au gène SMN1 : évaluation fonctionnelle de la voie de signalisation NF-kappaB

Budget : 20.000 EUR

Résumé :

Les amyotrophies spinales (SMA) sont caractérisées par une dégénérescence des cornes antérieures de la moelle épinière ou du tronc cérébral entraînant une faiblesse musculaire, une amyotrophie et une aréflexie. A côté de la forme clinique principale de SMA proximale liée au gène SMN1 (maladies de Werdnig-Hoffmann et de Kugelberg-Welander), d'autres formes ont été décrites (syndrome de Silver, maladie de Kennedy, SMA avec arthrogrypose, ...). Elles s'en différencient par la topographie de la paralysie, l'âge de début de la maladie et le mode de transmission. Parmi celles-ci, les SMA généralisées ou à prédominance distale (DSMA) forment un groupe cliniquement et génétiquement hétérogène.

Depuis 2002, le Docteur Maystadt, dans l'équipe de recherche UCL (Professeur Verellen-Dumoulin, GMED, Bruxelles), a contribué à la localisation et l'identification de mutations génétiques dans plusieurs formes de DSMA, en collaboration avec l'équipe française INSERM U781 (Professeur Viollet, Necker, Paris). Récemment, elle a localisé une forme généralisée de SMA de l'enfant (AR-LMND) en 1p36 et mis en évidence une mutation pathogène dans le gène PLEKHG5. Cette mutation entraîne la formation d'aggrégats intracellulaires et la perte de la fonction activatrice de la protéine PLEKHG5 sur la voie de signalisation NF-kappaB.

Le projet actuel vise l'évaluation du rôle fonctionnel des protéines impliquées dans les amyotrophies spinales sur la voie de signalisation NF-kappaB. En effet, si nous parvenons à démontrer que la voie de signalisation NF-kappaB est une cible commune aux différentes protéines impliquées dans les SMA, et que cette fonction est altérée en cas de mutation, nous aurons découvert un mécanisme

physiopathologique commun aux diverses formes d'amyotrophie spinale. De nouveaux projets de recherche pourraient alors voir le jour, visant entre autres à préciser le lien entre le dysfonctionnement de la voie de signalisation NF-kappaB et la dégénérescence du motoneurone. Cette découverte ouvrirait également la voie vers de nouvelles perspectives thérapeutiques pour tous les patients atteints d'amyotrophie spinale.

PROJET 2009/13 : UCL – RAYMACKERS

La protéine SMN et sa fonction d'épissage des ARNs dans les neurones - Rôle potentiel de SMN dans l'apoptose.

Budget : 20.000 EUR

Résumé : L'amyotrophie spinale est une maladie neuromusculaire héréditaire fréquente. Le gène responsable a été identifié, mais la fonction de la protéine produite (SMN) n'est pas encore élucidée.

Connaitre la raison de l'atteinte sélective des motoneurones dans cette affection permettrait d'en mieux comprendre les mécanismes et de proposer de nouvelles voies thérapeutiques.

Notre travail porte sur la fonction principale supposée de SMN : l'épissage, c'est-à-dire l'étape qui transforme l'ARN (photocopie du gène) en ARN message (forme plus compacte, utilisable par l'usine cellulaire pour produire les protéines dont elle a besoin pour fonctionner). On comprend qu'une telle fonction soit importante pour toutes les cellules.

Pourtant, nous avons identifiés une douzaine de gènes seulement qui ne s'expriment pas de la même façon dans des neurones sains et des neurones où SMN est présent en faible quantité (= qui miment l'amyotrophie spinale). L'étude d'un petit nombre de gènes est possible par les techniques de laboratoires classiques dont nous disposons.

Si certains de ces gènes présentent des anomalies dans des modèles animaux d'amyotrophie spinale, cela renforcerait l'idée que ces gènes sont impliqués dans la maladie. C'est donc la première partie du projet, entamée l'an passé.

Comme le nombre de gènes est relativement faible, on doit aussi émettre l'hypothèse que la raison pour laquelle les motoneurones de la moelle épinière dégénèrent dans l'amyotrophie spinale n'est pas liée à l'épissage. Dans la deuxième partie de ce projet, nous étudions le lien qu'il peut y avoir entre la protéine SMN et une forme de mort des neurones : l'apoptose.

PROJET 2008 - Etude clinique, génétique et physiopathologique des amyotrophies spinales non liées au gène SMN1

BUDGET : 20.000 EUR

Dr Isabelle Maystadt
Unité de Recherche UCL
Centre de Génétique Humaine
Institut de Pathologie et de Génétique
Avenue G.Lemaître, 25
6041 Gosselies (Charleroi)

Les amyotrophies spinales (SMA) regroupent diverses affections caractérisées par une dégénérescence des motoneurons spinaux associée à un déficit musculaire progressif, une atrophie musculaire et une perte des réflexes. A côté de la forme clinique proximale classique de SMA liée au gène SMN1, il existe plusieurs formes d'amyotrophies spinales atypiques, qui diffèrent par le mode de transmission, par l'âge d'apparition, par la topographie du déficit ou par l'association à une atteinte du système nerveux central. Depuis quatre ans, nous étudions ces formes atypiques d'amyotrophies spinales, tant d'un point de vue clinique que d'un point de vue génétique. Nous avons ainsi pu décrire une nouvelle forme chronique généralisée de SMA, de transmission autosomique récessive. L'étude d'une grande famille consanguine malienne nous a permis de préciser la localisation génétique du gène responsable de cette forme particulière de SMA sur le chromosome 1p36, et d'identifier une mutation causale au sein du gène PLEKHG5. Nous avons montré que la protéine PLEKHG5 mutée est instable, ce qui conduit à une perte de sa fonction activatrice sur la voie de signalisation NF-kappaB, et qu'elle entraîne la formation d'importants agrégats cytoplasmiques dans les motoneurons murins transfectés. Ces différents mécanismes pourraient contribuer à la neurotoxicité de la protéine PLEKHG5 mutée et provoquer ainsi la dégénérescence des motoneurons. Nous souhaitons poursuivre nos travaux de recherche dans le but de mieux comprendre les mécanismes de survie et de dégénérescence du motoneuron, ce qui pourrait ouvrir la voie vers de nouvelles perspectives thérapeutiques.

PROJET 2008 - LA REACTION INFLAMMATOIRE CONSECUTIVE AUX TRAUMATISMES NERVEUX : ETUDE DU RÔLE DE LA CYTOKINE PLGF (placental growth factor) DANS LA DEGENERESCENCE WALLERIENNE

BUDGET : 20.000 EUR

Docteur Rachelle FRANZEN
Professeur Jean SCHOENEN
Centre de Recherches en Neurobiologie Cellulaire et Moléculaire
Unité de recherches sur la régénération axonale et la douleur céphalique
Université de Liège
Avenue de l'Hôpital
4000 Liège

Tout traumatisme nerveux affectant l'intégrité de l'axone et entraînant sa

dégénérescence, est accompagné d'une réaction inflammatoire, différente en fonction de la localisation centrale ou périphérique de la lésion. Du bon déroulement de cette réaction inflammatoire dépend le succès de la régénération de l'axone, essentielle à la récupération fonctionnelle.

Cette réaction inflammatoire, appelée dégénérescence Wallérienne, est orchestrée par un réseau de cytokines, molécules modulant l'inflammation. Parmi ces molécules, le facteur de croissance placentaire (PLGF) possède plusieurs propriétés suggérant qu'il joue un rôle dans l'inflammation post-lésionnelle. En effet, il voit son expression augmenter en conditions de stress, telles que les phénomènes inflammatoires ou les lésions traumatiques, dans de nombreux types cellulaires et notamment dans les cellules gliales et certains neurones. Il possède également un effet activateur et chémotactique sur les monocytes.

Notre projet a pour ambition d'étudier le rôle du PLGF dans la dégénérescence Wallérienne, en utilisant 2 modèles de traumatismes, l'un au niveau périphérique, l'autre au niveau central, sur des souris de type "sauvage" et des souris dont le gène pour le PLGF a été invalidé. Il s'agit d'une étude originale, rien n'étant à l'heure actuelle connu sur l'expression et le rôle du PLGF dans le système nerveux. L'étude des mécanismes cellulaires de la dégénérescence Wallérienne est une étape cruciale dans la compréhension des mécanismes contrôlant la régénération axonale, efficace dans le système nerveux périphérique, mais avortée dans le système nerveux central.

PROJET 2008 - Large scale genetic approach for molecular characterization of autosomal-recessive Charcot-Marie-Tooth disease

BUDGET : 20.000 EUR

Prof. Albena Jordanova
Neurogenetics Group
Department of Molecular Genetics
Flanders Institute for Biotechnology (VIB)
University of Antwerp (UA)
Universiteitsplein 1
2610 Antwerpen

Les formes récessives de la maladie de Charcot-Marie-Tooth (ARCMT) sont des affections rares et sévères du système nerveux périphérique. Les personnes atteintes développent la maladie dès le jeune âge et sont souvent dépendants d'une chaise roulante. Aujourd'hui, onze gènes et trois loci ont été découverts provoquant la maladie dans une portion limitée des familles atteintes d'une forme d'ARCMT.

La plupart des gènes ont été identifiés dans des grandes familles consanguines avec la méthode « homozygosity mapping ». Jusqu'à présent il n'y a pas d'études approfondies dans la littérature qui adressent les petites familles (des familles nucléaires) avec l'ARCMT. L'identification de nouveaux gènes et loci, ainsi que la découverte des mutations dans les gènes déjà connus, est un défi considérable pour

la recherche scientifique et la diagnostique des CMT. Dans le projet soumis, nous proposons une étude moléculaire à grande échelle en exploitant notre collection unique des familles ARCMT consanguines nucléaires d'origine géographique et ethnique diverse. Pour cela nous employons une approche innovatrice qui consiste en la recherche simultanée des loci multiples par génotypage en masse. De cette sorte nous pouvons identifier des loci et nouveaux gènes ainsi que les mutations pathogéniques, tout en respectant l'hétérogénéité génétique des ARCMT. L'identification de nouveaux gènes pour ARCMT nous permettra de découvrir les mécanismes pathogéniques encore inconnus à ce jour, ou de renforcer notre connaissance des mécanismes déjà connus. De plus, ce projet livrera des opportunités uniques afin de développer des approches diagnostiques et préventives, comme par exemple le diagnostic prénatal, la détection des personnes à risque, et aussi de développer des directives pour le conseil génétique. A moyen terme des approches thérapeutiques peuvent résulter de cette étude. Vu la gravité de la maladie et le caractère unique de notre collection d'échantillons d'ADN, nos résultats seront de grande importance pour la recherche scientifique des CMT et pour la santé publique. Les résultats obtenus de notre recherche génétique moléculaire des neuropathies héréditaires contribuera aussi au progrès dans la recherche des neuropathies acquises et plus fréquentes, comme la neuropathie diabétique.

PROJET 2008 - Better understanding the pathophysiology of spinal muscular atrophy (SMA) and develop new therapeutic strategies

BUDGET : 20.000 EUR

JM Raymackers

UCL/IEPR, Place de Coubertin 1 – 1348 LOUVAIN-LA-NEUVE

L'amyotrophie spinale est une maladie neuromusculaire héréditaire fréquente. Le gène responsable a été identifié, mais la fonction de la protéine produite (SMN) n'est pas encore élucidée. Connaître la raison de l'atteinte sélective des motoneurons dans cette affection permettrait d'en mieux comprendre les mécanismes et de proposer de nouvelles voies thérapeutiques. Les modèles animaux disponibles ne permettant pas de répondre à cette question, nous avons développé un nouveau modèle cellulaire neuronal.

La combinaison de plusieurs techniques de biologie cellulaire et moléculaire nous a permis d'obtenir des neurones de souris qui n'exprimeront plus de protéine SMN. Nous venons de recevoir les résultats d'une analyse à grande échelle (des milliers de séquences en même temps) de l'expression des gènes et de l'épissage. L'épissage est une opération indispensable à la création de protéines (les acteurs principaux de nos cellules) à partir de d'ARN messager (la « photocopie » du mode d'emploi contenu dans l'ADN de nos chromosomes). Plusieurs études indiquent que SMN joue un rôle dans l'épissage, mais une cible spécifique au neurone n'a pas encore été trouvée. Par la recherche à large échelle, nous espérons identifier les anomalies de l'épissage liée au manque de protéine SMN et spécifiques au motoneurone. La première partie du projet consiste donc à vérifier un à un les premiers résultats obtenus.

Dans un deuxième temps, nous profitons de l'expertise acquise dans l'évaluation de l'effet d'inhibiteur du protéasome, qui ont déjà été utilisés dans des modèles de dystrophie de Duchenne, pour voir s'ils représentent une option thérapeutique dans l'amyotrophie spinale ou si, au contraire, ils risquent d'aggraver la pathologie, toute,,; les maladies neuromusculaires risquant de ne pas répondre de façon identique au même traitement.

cb[

PROJET 2008 - Evaluation métabonomique de myoblastes FSHD

BUDGET : 20.000 EUR

Prof. Alexandra BELAYEW
Académie Universitaire Wallonie-Bruxelles
Université de Mons-Hainaut
Laboratoire de Biologie Moléculaire
Avenue du Champ de Mars, 6
7000 - Mons

La dystrophie musculaire facioscapulohumérale est une maladie génétique (1/20.000 naissances) liée à des délétions d'un fragment du chromosome 4. Chez les individus non affectés, ce locus comprend de 11 à 100 copies d'un élément répété de 3,3 kb nommé D4Z4. Dans les cellules de patients, où il ne reste que 1 à 10 copies de D4Z4, un changement de structure de la chromatine pourrait permettre l'expression des gènes voisins.

Nous avons identifié un gène DUX4 dans chaque unité D4Z4, ainsi qu'un gène voisin très semblable, nommé DUX4c. La protéine DUX4 est toxique à forte dose et induit la mort des cellules dans lesquelles on la produit au laboratoire. En collaboration avec le Dr YW Chen (Washington) nous avons montré que DUX4 se lie sur un autre gène nommé PITX1 et active son expression. Ce gène PITX1 est activé 10-15 fois plus dans la FSHD que dans 11 autres maladies neuromusculaires et il induit l'atrophie des muscles. La protéine DUX4c ne présente pas une telle toxicité mais perturbe la différenciation musculaire. Nous avons montré que la protéine DUX4 est exprimé dans des myoblastes de patients atteints de FSHD mais pas chez les contrôles, et que DUX4c est exprimé dans des muscles de contrôles, de patients atteints de dystrophie de Duchenne ou de FSHD.

Dans un projet actuellement financé par l'AFM, nous cherchons à développer, comme approche thérapeutique, des substances qui empêchent la production des protéines DUX4 ou DUX4c dans des myoblastes FSHD en culture au laboratoire. Pour juger si les cellules se portent mieux ou moins bien après ces traitements et suivre leur évolution au cours du temps, il faudrait disposer de critères précis sans devoir les détruire. Actuellement, nous ne pouvons observer que des différences de forme au microscope, quand les cellules ont fusionné en myotubes.

Dans ce nouveau projet, nous voulons profiter de la désignation dans notre université du professeur J.M. Collet, expert dans une technologie très puissante qui

permet d'analyser rapidement un grand nombre de molécules dans des fluides biologiques. Cette approche appelée « métabonomique » permettra d'évaluer la vitalité des cellules en analysant les produits de leur métabolisme, c'est-à-dire de l'ensemble des réactions chimiques qui se produisent dans la cellule. Nous pourrions de la sorte identifier de nouveaux marqueurs de la maladie et suivre leur évolution lors de nos essais de traitement in vitro.

PROJET 2008 - Les aspects cognitifs de la dystrophie musculaire de Duchenne

BUDGET : 20.000 EUR

DECONINCK Nicolas
Service de neurologie pédiatrique
Hôpital Universitaire des Enfants Reine Fabiola HUDERF (ULB)
Av JJ Crocq 15
1020 Bruxelles

Développement d'outils neuropsychologiques spécifiques permettant de mesurer et suivre longitudinalement les fonctions cognitives chez les patients souffrant de maladie de Duchenne. Implications, en particulier de la mémoire de travail, des fonctions exécutives et attentionnelles dans les difficultés cognitives présentées par les patients souffrant de dystrophie musculaire de Duchenne.

Etude par ERP et IRMf de paradigmes se focalisant sur les fonctions cognitives d'attention, de mémoire de travail sur un groupe d'enfants DMD et contrôle. Ces fonctions sont connues comme étant situées au sein du cortex préfrontal.

Corrélation du profil cognitif et des variables mesurées par ERP et IRMf avec le type de mutation au sein du gène de la dystrophine et ses isoformes

Contexte clinique : pourquoi l'évaluation des fonctions cognitives chez les patients souffrant de dystrophie musculaire de Duchenne ?

La dystrophie musculaire de Duchenne est une affection neuromusculaire sévère et progressive qui affecte environ 1 jeune garçon sur 3500. Une proportion importante des patients présentent également des difficultés cognitives allant de difficultés plus ou moins sévères d'apprentissages jusqu'au retard mental. Contrairement à la problématique musculaire, ces difficultés cognitives ne sont pas progressives.

Durant la dernière décennie, la prise en charge plus systématique des symptômes et leur approche pluridisciplinaire des patients souffrant de Dystrophie Musculaire de Duchenne a eu un impact significatif sur l'espérance de vie des patients. Des approches thérapeutiques prometteuses tant sur le plan pharmacologique que par thérapie génique auront probablement également un impact sur la durée de vie et la qualité de vie des patients.

Les données de la littérature concernant les patients adultes insistent sur le manque de formation et éducation scolaire dans ce groupe de patients et leurs répercussions quant à l'intégration sociale. Une meilleure connaissance des problèmes cognitifs et des problèmes d'apprentissages et de leur physiopathologie chez les jeunes patients

permettra de prendre spécifiquement en charge ces difficultés dès le plus jeune âge, afin de mieux préparer la vie adulte dans tous ses aspects

Des travaux récents semblent indiquer des difficultés de mémoire de travail verbale, et exécutives chez les patients DMD, et qui pourraient sous tendre les difficultés cognitives fréquemment retrouvées comme par exemple le retard d'acquisition du langage fréquent chez les patients souffrant de DMD. Ces premières données doivent être confirmées et affinées sur une large cohorte de patients. La localisation des zones cérébrales impliquées en utilisant les techniques d'ERP et IRMf cérébrale qui complétera l'analyse des difficultés cognitives constitue une approche nouvelle non abordée, à notre connaissance, dans le contexte de la maladie de Duchenne.

PROJET 2008 - Molecular mechanisms of neuronal dysfunction induced by DI-CMTC associated mutations in YARS using a Drosophila DI-CMTC model

BUDGET : 20.000 EUR

Erik Storkebaum
Ricardo Gonçalves
Inge Bosmans
Patrick Callaerts
Laboratory of Developmental Genetics
VIB-PRJ8 & KU Leuven
Center for Human Genetics
Onderwijs & Navorsing 1
Herestraat 49, bus 602
B-3000 Leuven - Belgium

La neuropathie de «Charcot-Marie-Tooth» (CMT) est caractérisée par la dégénérescence des nerfs périphériques, moteurs et sensoriels. Cette maladie conduit à des déficits moteurs (démarche handicapée), des affaiblissements et des atrophies des muscles des membres, à la perte ou au dysfonctionnement de la sensibilité des extrémités et à des déformations squelettiques (e.g. pes cavus ou pied creux, orteils en forme de marteau ou mains crochues). Le « DI-CMT » est un variant dominant du CMT, caractérisé par une dégénération et une démyélinisation des axones. En collaboration avec les docteurs Albena Jordanova et Vincent Timmerman (VIB Département de Génétique Moléculaire, Université d'Anvers) nous étudions le type C du DI-CMT (DI-CMTC).

Cette aberration génétique est causée par des mutations dans le gène codant pour la « Tyrosyl-tRNA synthetase » (YARS), une enzyme qui joue un rôle primordial dans la synthèse des protéines. Cependant, les mécanismes moléculaires par lesquels ces mutations conduisent à une neuropathie des nerfs périphériques moteurs et sensoriels restent à ce jour inconnus.

Nous avons élaboré un modèle génétique pour le DI-CMTC en exprimant les variants humains YARS (hYARS) chez la mouche du vinaigre *Drosophila melanogaster*. Les mouches recombinantes DI-CMTC présentent un nombre de caractéristiques que l'on retrouve dans la maladie humaine, y compris des performances moteurs

affectées et des dysfonctionnements neuronaux. De plus, l'expression du mutant humain hYARS induit des phénotypes sélectionnables, c'est-à-dire conduisant à des modifications directement observables de visu. Ces phénotypes comprennent des modifications des yeux, des ailes, et des poils sensoriels répartis sur le corps des mouches. Dans ce projet, nous allons investiguer si la modification de gènes associés à des désordres neuro-dégénératifs proches et de gènes impliqués dans la synthèse protéique ou dans la signalisation de l'insuline peuvent modifier le cours de la maladie. Si tel était le cas, cela pourrait nous apporter non seulement des éclairages nouveaux quant à la pathogenèse moléculaire de la DI-CMTC, mais aussi de nouvelles cibles génétiques potentielles pour des thérapeutiques futures. Cette recherche pourrait donc être un premier pas pour trouver un traitement effectif pour cette maladie, qui reste jusqu'ici incurable.

PROJET 2008 - Etude des mécanismes de l'hypertrophie musculaire induite par l'inactivation du gène de la myostatine et par la surexpression de la follistatine

BUDGET : 18.472 EUR

Professeur Jean-Paul THISSEN
UNIVERSITE CATHOLIQUE DE LOUVAIN
FACULTE DE MEDECINE
UNITE DE DIABETOLOGIE ET NUTRITION
TOUR CLAUDE BERNARD – UCL 5474
AVENUE HIPPOCRATE 54
B-1200 BRUXELLES (BELGIUM)

L'atrophie musculaire, qu'elle résulte d'un cancer, d'une maladie dégénérative ou simplement du vieillissement est associée à une diminution de force, une perte de mobilité, voire un risque accru de mortalité. Les mécanismes responsables de l'atrophie musculaire sont mal connus, ce qui explique la rareté des traitements disponibles.

L'attention a récemment été portée sur le potentiel bénéfique de l'inhibition de la myostatine. La myostatine (Mstn), est un membre de la famille du TGF- β qui joue un rôle crucial comme régulateur négatif de la masse musculaire. Tant la délétion de la Mstn que l'inhibition de son action par la follistatine (FS), une de ses protéines porteuses, induit une hypertrophie musculaire majeure. Le but de notre projet est d'étudier les mécanismes responsables de l'effet protecteur de l'inhibition de la Mstn et de la surexpression de la FS vis-à-vis de l'atrophie musculaire. Au laboratoire, nous avons précédemment démontré que l'inactivation constitutive du gène de la Mstn protège le muscle squelettique de l'atrophie induite par les glucocorticoïdes. Afin de mieux comprendre les mécanismes qui sont responsables de l'effet anti-atrophiant de l'inhibition de la Mstn, nous proposons de comparer le profil des gènes exprimés dans les muscles des souris KO Mstn et WT traitées ou non aux glucocorticoïdes. La comparaison de ces transcriptomes musculaires nous permettra de mettre en évidence les gènes qui sont impliqués dans l'effet anti-atrophique causé par l'absence de Mstn. In vitro, nous chercherons ensuite à mettre en évidence les voies de signalisation responsables de l'effet anti-atrophique induit par l'inhibition de la Mstn. Combinées avec nos résultats sur le transcriptome, ces

données nous permettrons de dresser un tableau assez complet du mécanisme anti-atrophique induit par l'inhibition de la Mstn. Afin de démontrer le rôle des cellules satellites dans l'effet hypertrophiant induit par l'inhibition de la Mstn, nous projetons de surexprimer la FS dans un muscle dont les cellules satellites auront été préalablement détruites par irradiation. Si l'irradiation inhibe l'hypertrophie musculaire, nous pourrions conclure que les cellules satellites contribuent effectivement à l'hypertrophie musculaire induite par la surexpression de la FS. Enfin, nous avons observé que l'inactivation du gène de la Mstn s'accompagne d'une augmentation significative de l'expression musculaire de l'IGF-II. Ces résultats suggèrent que les IGFs, et plus particulièrement l'IGF-II, pourraient contribuer à l'hypertrophie musculaire observée lors de l'inhibition de la Mstn. Afin de déterminer le rôle de l'IGF-II dans l'hypertrophie musculaire de ces animaux, nous projetons de surexprimer le gène de la FS dans le muscle de souris dont le gène de l'IGF-II a été invalidé. Ce modèle nous permettra de déterminer si l'IGF-II contribue à l'hypertrophie musculaire observée lors de l'inhibition de la Mstn.

PROJET 2008 - Etude des mécanismes favorisant la régénération neuronale dans la moelle en absence du facteur de transcription HNF-6

BUDGET : 20.000 EUR

Prof. Frédéric CLOTMAN
Chercheur qualifié du F.R.S.-FNRS; chargé de cours à l'UCL
Unité Hormones et Métabolisme
Université catholique de Louvain et Institut de Duve
avenue Hippocrate, 75 (boîte 7529)
B-1200 Bruxelles

Le système nerveux central a longtemps été considéré comme étant incapable de se reconstruire (se régénérer) lorsqu'il est endommagé par un accident ou une maladie. On sait maintenant qu'une régénération spontanée est possible, dans le cerveau comme dans la moelle épinière. Elle n'est toutefois pas suffisante, dans la plupart des cas, pour assurer la récupération des fonctions altérées. Une nouvelle famille de protéines, appelées Onecut, a été découverte dans notre laboratoire. Nos récents travaux ont montré que les protéines Onecut sont indispensables pour le développement des neurones moteurs de la moelle (qui contrôlent directement la contraction des muscles du tronc, des viscères et des membres). Des souriceaux chez lesquels le gène codant pour une de ces protéines a été rendu inactif (souris "knock-out" pour le gène *Hnf6*) présentent à la naissance une paralysie quasi complète des membres postérieurs. Cependant, ces mêmes animaux montrent en grandissant une récupération spontanée spectaculaire de leurs capacités locomotrices, leur permettant de se déplacer à l'âge adulte aussi bien que les souris normales. Ceci suggère que les souris knock-out *Hnf6* présentent des caractéristiques particulières favorisant la régénération neuronale dans la moelle.

Dans le cadre de ce projet, nous voulons d'abord comprendre comment se passe ce processus de régénération chez les souris knock-out *Hnf6*, et en identifier les mécanismes. Ensuite, nous voulons savoir si les mécanismes favorisant la régénération que nous aurons découverts peuvent être transposés à d'autres

situations dans lesquelles les neurones moteurs de la moelle sont endommagés, après une lésion ou dans un modèle animal de la sclérose latérale amyotrophique (maladie de Charcot). Enfin, nous voulons déterminer si les gènes qui codent pour les protéines Onecut sont activés dans ces modèles animaux d'atteinte des neurones moteurs, suggérant que ces protéines pourraient jouer un rôle dans la production de nouveaux neurones.

A la suite du présent projet de recherche, nous grefferons des cellules souches neurales, normales ou manipulées génétiquement, dans la moelle épinière des différents modèles animaux étudiés. Si ces greffes favorisent la récupération locomotrice, ces résultats contribueront à développer des protocoles de thérapie cellulaire permettant de traiter les lésions et les maladies de la moelle épinière.

PROJET 2008 - Impact de la ventilation mécanique par voie invasive versus noninvasive sur la survie des patients atteints de dystrophie musculaire de Duchenne

BUDGET : 4.000 EUR (+ 2.000 EUR après 1 an avec rapport d'avancement)

Michel Toussaint, PT, PhD
Ziekenhuis Inkendaal – Inkendaalsraat 1 – 1602 Vlezenbeek
Département Centre de Ventilation Mécanique pour le Domicile, Centre de référence en maladies neuromusculaires

A ce jour, peu d'études ont comparé la ventilation invasive (avec trachéostomie) à la noninvasive (sans trachéostomie). Le principal obstacle à ce type d'étude est de nature éthique: il n'est pas envisageable de tirer au sort les patients pouvant bénéficier de la voie noninvasive, et ceux pouvant bénéficier de la voie invasive. La seule approche méthodologique possible reste donc l'étude comparative historique de groupes de patients ventilés par l'une de ces 2 techniques et dont le choix ne s'est pas effectué par tirage au sort.

Notre hypothèse est que, chez les patients atteints de dystrophie musculaire de Duchenne (DMD), il n'y a pas de différence significative entre la survie procurée par la ventilation invasive en comparaison de celle procurée par la ventilation noninvasive. Pour cela, nous allons réaliser une vaste étude rétrospective en comparant 20 années de données enregistrées au Centre de Ventilation Mécanique Inkendaal chez \pm 70 patients DMD en ventilation noninvasive (VNI) et \pm 30 patients DMD ventilés par voie trachéale. Ce travail nous permettra de connaître (1) l'âge médian de survie des patients DMD procuré par les deux modes de ventilation et (2) les problèmes techniques et sociaux associés à ces deux techniques.

cy[

PROJET 2008 - Cellular crosstalks in amyotrophic lateral sclerosis : influence of neuroinflammation on stem cell recruitment and differentiation.

BUDGET : 20.000 EUR

E. Hermans
Research Director FNRS
Laboratoire de Pharmacologie Expérimentale,
Université Catholique de Louvain (UCL 54.10)
Avenue Hippocrate 54
B- 1200 Brussels

Rôle de la neuroinflammation dans le recrutement et la différenciation de cellules souches adultes dans un modèle de sclérose latérale amyotrophique

La sclérose latérale amyotrophique (maladie de Charcot) est une maladie neurodégénérative grave qui affecte spécifiquement les motoneurones. La mort de ces cellules contrôlant la motricité entraîne la paralysie, laquelle s'accompagne d'une fonte musculaire importante. A l'heure actuelle, la prise en charge médicale est essentiellement symptomatique.

Nos travaux antérieurs réalisés sur un modèle de sclérose latérale amyotrophique (rats transgéniques exprimant une protéine mutée impliquée dans une forme familiale de la maladie) ont indiqué que la progression de la maladie était accompagnée du recrutement de cellules progénitrices endogènes au niveau des sites lésionnels de la moelle épinière. Ces résultats nous ont encouragés à poursuivre des recherches concernant le bénéfice potentiel de greffes de cellules souches adultes. Nous étudions ainsi les propriétés neuroprotectrices de cellules souches (dites « mésenchymateuses ») que nous isolons au départ de la moelle des os. De nombreux travaux récents indiquent que la sclérose latérale amyotrophique implique une importante composante inflammatoire. Celle-ci trouve son origine dans l'activation de cellules immunitaires spécifiques du système nerveux : les cellules microgliales. L'objectif de nos travaux est, à présent, d'examiner l'influence de cette réaction inflammatoire sur le recrutement et la différenciation des cellules souches. En parallèle, nous souhaitons étudier l'influence des cellules souches mésenchymateuses sur l'activation inflammatoire opérée par les cellules microgliales. Ces travaux sont réalisés in vitro, en utilisant des cultures de cellules isolées au départ d'animaux sains ou d'animaux transgéniques présentant la maladie. Nous verrons ainsi comment les deux types cellulaires (cellules microgliales et cellules souches) s'influencent l'une et l'autre dans un contexte inflammatoire. D'autre part, nous greffons également ces cellules souches chez l'animal transgénique et examinons d'éventuels changements dans l'évolution de la maladie ainsi que la réponse inflammatoire qui se développe dans sa moelle épinière.

Ensemble, ces travaux devraient permettre de mieux définir le bénéfice potentiel offert par une thérapie cellulaire de la sclérose latérale amyotrophique. Ils devraient également aider à préciser l'importance de cibler l'inflammation dans la prise en charge pharmacologique de cette maladie.

PROJET 2008 - Role of TRPC1 in myoblasts migration and in dystrophic muscle sensitivity to eccentric contraction.

BUDGET : 20.000 EUR

Philippe Gailly, M.D, Ph.D.
Université Catholique de Louvain
Département de Physiologie
Laboratoire de Physiologie Cellulaire
55/40 av. Hippocrate
1200 Bruxelles

La maladie de Duchenne se caractérise par une dégénérescence musculaire importante et précoce. Il s'ensuit une perte progressive de force qui est extrêmement invalidante. Nous étudions un modèle murin (souris mdx) de la maladie qui, comme le patient atteint de dystrophie, est déficient en dystrophine, une protéine du cytosquelette. La dystrophine constitue un lien physique entre la matrice extracellulaire (laminines...) et l'actine cytosquelette. Son absence rend la membrane apparemment plus fragile et le muscle dystrophique est ainsi particulièrement sensible à la contraction excentrique (perte importante de force lors de contractions musculaires répétées accompagnées d'un allongement musculaire). Nous avons montré précédemment que l'absence de dystrophine provoque également un contrôle anormal des certains canaux ioniques membranaires. Ceci se solde par une entrée accrue de calcium dans la fibre musculaire ce qui pourrait entraîner l'activation de protéases calcium-dépendantes appelées calpaines, provoquer un dysfonctionnement mitochondrial et ainsi mener à la mort cellulaire. Plus récemment, nous avons étudié plus en détail les propriétés biophysiques des canaux en question et montré qu'ils pouvaient être activés non seulement par la vidange des stocks intracellulaires de calcium (reticulum sarcoplasmique) mais aussi par l'étirement membranaire. Ces deux stimuli se produisent lors de chaque contraction musculaire ; nous proposons donc d'étudier de rôle de ces canaux dans la sensibilité du muscle dystrophique à la contraction excentrique. Nous avons montré que ces canaux stocks-dépendants et mécanosensibles faisaient partie d'une famille de canaux appelés TRP. Nous proposons de déterminer avec précision les isoformes impliquées de façon à pouvoir les inhiber spécifiquement à l'aide d'outils pharmacologiques. Ceci sera étudié sur des modèles cellulaires ou murins réprimant ou surexprimant les isoformes potentiellement impliquées : TRPC1, TRPC6, TRPV2 et TRPV4. Les mécanismes d'activation de ces canaux seront aussi investigués.

Récemment, nous avons observé que les canaux TRP étaient également impliqués dans le développement musculaire, notamment dans la différenciation des myoblastes en myotubes. Nous étudierons donc leurs rôles *in vitro* dans la migration et la différenciation des myoblastes, mais aussi *in vivo*, dans le processus de régénération consécutive à la phase de dégénérescence observée dans la myopathie.

PROJET 2008 - GENETIC SCREENING OF A ZEBRAFISH MODEL FOR AMYOTROPHIC LATERAL SCLEROSIS

BUDGET : 31.730 EUR

(en 3 ans : 11.730 + 10.000 + 10.000 avec rapport annuel d'avancement)

WIM ROBBERECHT

Departement of Neurology and of Experimental Neurology
University Hospital Leuven, University of Leuven
Vesalius Research Center, Flemish Institute of Biotechnology (VIB), Leuven
Herestraat 49
B 3000 Leuven

Bien que les mutations SOD1 soient une des causes de la sclérose latérale amyotrophique (SLA), il est acquis que des facteurs génétiques supplémentaires, exerçant une influence sur certaines caractéristiques de la maladie telles que la gravité, la zone atteinte et l'âge au début, doivent également être constatés. L'identification de ces facteurs est de la plus haute importance car ceux-ci peuvent contribuer au développement de la forme sporadique du SLA, dix fois plus fréquente que la forme familiale. De plus, chaque facteur est un objectif potentiel en vue d'interférer de manière pharmacologique avec comme but final le développement d'un traitement efficace contre cette maladie.

Le projet que nous traitons, au travers du modèle du poisson zèbre (*Danio rerio*), vise à identifier ces facteurs génétiques modifiants. Nos dernières recherches ont permis de découvrir que le mutant SOD1 d'un poisson zèbre induit une anomalie au niveau des nerfs motoriques.

Notre projet actuel vise à détecter les gènes qui neutralisent ces anomalies. Nous voulons par conséquent contrôler l'effet de presque 6000 gènes sur les anomalies causées par les mutations SOD1. Nous avons déjà trouvé au moins un gène neutralisant et nous aimerions bien l'examiner dans le poisson zèbre. Nous voulons également vérifier si ce gène peut arrêter la maladie, causée par les mutations SOD1, qui atteint les neurones en charge de la motricité chez les souris.

PROJET 2006-2007 - Functional study of the DUX4 and DUX4c proteins expressed in FSHD.

Prof. Alexandra BELAYEW
Académie Universitaire Wallonie-Bruxelles
Université de Mons-Hainaut
Laboratoire de Biologie Moléculaire
Avenue du Champ de Mars, 6
7000 - Mons

Budget : 20.000 EUR

Résumé : La dystrophie musculaire facioscapulohumérale est une maladie génétique (1/20.000 naissances) liée à des délétions d'un fragment du chromosome 4. Chez les individus non affectés, ce locus comprend de 11 à 100 copies d'un élément répété de 3,3 kb nommé D4Z4, et on pense qu'il est couvert d'une chromatine compacte qui inhibe l'expression de gènes voisins. Dans les cellules de patients, où il ne reste que 1 à 10 copies de D4Z4, cette chromatine pourrait s'ouvrir et permettre l'expression des gènes voisins.

Nous avons identifié un gène DUX4 dans chaque unité D4Z4, ainsi qu'un gène voisin très semblable, nommé DUX4c. La protéine DUX4 est toxique à forte dose et induit la mort des cellules dans lesquelles on la produit au laboratoire. La protéine DUX4c ne présente pas une telle toxicité mais perturbe la différenciation musculaire. Nous avons montré que la protéine DUX4 est exprimée dans des myoblastes de patients atteints de FSHD mais pas chez les contrôles, et que DUX4c est exprimée dans des muscles de contrôles, de patients atteints de dystrophie de Duchenne ou de FSHD. La quantité de DUX4c détectée est plus élevée chez ces patients, en particulier chez ceux à qui il restait le moins d'éléments D4Z4.

Dans ce projet nous voulons mieux comprendre les fonctions de DUX4 et DUX4c dans la cellule. Les protéines fonctionnent au sein de grands complexes où elles sont associées avec différents partenaires : dans un premier but, nous voulons identifier les partenaires de DUX4 et DUX4c. Dans la première approche, nous voulons confirmer des interactions avec des partenaires déjà identifiés dans un projet antérieur financé partiellement par l'ABMM. Dans la seconde, nous voulons purifier tout le complexe auquel DUX4 ou DUX4c appartient et identifier par une méthode très sensible la nature de leurs partenaires. L'idée est de pouvoir à plus long terme perturber par de petites molécules (qui pourraient devenir des médicaments) l'interaction de DUX4 avec ses partenaires de toxicité.

Dans le second but de ce projet, afin de comprendre la fonction de DUX4 et DUX4c sur un organe complet, nous voulons étudier l'effet de l'expression de ces protéines sur les muscles de la patte arrière de souris suite à l'injection en intra-veineuse de gènes artificiels produisant DUX4 ou DUX4c. Cette stratégie permet d'éviter les problèmes de toxicité de DUX4 qui empêchent de produire des souris transgéniques qui le surexpriment.

PROJET 2006-2007 - Molecular Genetics of Hereditary Sensory Neuropathies

Vincent TIMMERMAN
Peripheral Neuropathy Group
VIB Department of Molecular Genetics
Institute Born Bunge
University of Antwerp
Universiteitsplein 1
B-2610 Antwerpen

Budget : 20.000 EUR

Dans le groupe des neuropathies de Charcot-Marie-Tooth (CMT), on trouve des formes avec une atteinte sensitive du système nerveux périphérique plus prononcé que l'atteinte motrice. Ces formes font parties des neuropathies héréditaires autonomes et sensoriels (HSN ou HSAN). Les neuropathies dans ce groupe sont souvent accompagnées de complications, comme des mutilations et amputations des membres distales.

On distingue aujourd'hui huit localisations chromosomiques et sept gènes, selon l'âge (premiers symptômes), les caractéristiques cliniques ou le mode de transmission génétique. Ce projet a pour but d'identifier des mutations dans les gènes connus pour HSN dans une cohorte de 79 patients et leurs familles.

Cette étude nous permettra de corrélérer les phénotypes (caractéristiques cliniques, électrophysiologiques et neuropathologiques) avec les génotypes (mutations dans les gènes). Ces analyses sont importantes afin de délimiter les mutations à un phénotype spécifique ou à un spectrum de formes d'HSN. Nous allons aussi examiner des gènes candidats qui jouent un rôle dans l'interaction moléculaire et biologique. L'identification des gènes et mutations causales pour l'HSN sont importants afin de comprendre le pathomécanisme de la perte prédominante sensitive, souvent accompagnée de complications d'acro-mutilation chez les patients.

L'étude nous permet aussi de sélectionner des familles dans le but d'identifier des nouveaux gènes et protéines concernés dans le système nerveux périphérique.

PROJET 2006-2007 - Création et utilisation de lignées de cellules musculaires humaines cybrides porteuses des mutations mitochondriales A8344G et A3243G : étude des relations entre dysfonctionnement mitochondrial, biogenèse mitochondriale et réponse apoptotique.

Thierry Arnould, Professeur au département de Biologie, FUNDP
Patsy Renard, Professeur au département de Biologie, FUNDP
Unité de Recherche en Biologie et Biochimie Cellulaire (URBC)
Facultés Universitaires Notre-Dame de la Paix (FUNDP)
61 rue de Bruxelles - 5000 Namur

Budget : 20.000 EUR (financé grâce au soutien de l'[AFM](#))

Au niveau génétique, les myopathies mitochondriales sont causées par des

mutations ou des délétions qui influencent directement le fonctionnement de la chaîne de transport d'électrons de la mitochondrie, principale productrice d'énergie dans la cellule. Ces défauts génétiques peuvent survenir dans des gènes localisés dans le noyau de la cellule, ou bien dans le génome contenu dans les mitochondries (ADNmt).

Au niveau tissulaire, les myopathies mitochondriales sont caractérisées par une faiblesse musculaire et une amyotrophie (perte du tissu musculaire) progressives, qui pourraient provenir d'une mort cellulaire par apoptose (ou suicide cellulaire). En effet, plusieurs études réalisées sur des biopsies musculaires de patients souffrant de myopathies mitochondriales indiquent la présence de marqueurs apoptotiques, mais ces données varient d'une maladie à l'autre, en fonction de son origine génétique, d'un patient à l'autre, et même d'une fibre musculaire à l'autre. Récemment, il a été montré que l'apoptose ne s'observe que dans les fibres musculaires contenant beaucoup de mitochondries (fibres reconnaissables par des stries rouges : « ragged red fibers »). La prolifération des mitochondries est une caractéristique des myopathies mitochondriales qui peut se comprendre comme un moyen de compenser par le nombre les déficiences des mitochondries qui produisent peu d'énergie, mais cette découverte suggère qu'un trop grand nombre de mitochondries peut entraîner le suicide de la cellule.

Cette hypothèse sera testée expérimentalement dans ce programme de recherche à l'aide d'un modèle cellulaire pertinent. Nous créerons des lignées stables de cellules musculaires humaines contenant des mitochondries porteuses de deux mutations différentes, responsables des pathologies MELAS (A3243G) et MERRF (A8344G). Ces mutations perturbent la synthèse de l'ensemble des protéines codées par le génome mitochondrial. Nous comparerons ces lignées cellulaires mutées à leur équivalent sain afin d'évaluer l'abondance des mitochondries et la tendance de ces cellules à mourir par apoptose en réponse à une stimulation par Fas L et le TNFalpha. Nous rechercherons les mécanismes moléculaires qui lient ces deux caractéristiques au dysfonctionnement de la chaîne respiratoire. Enfin, pour tester l'hypothèse énoncée, nous provoquerons une réduction de l'abondance des mitochondries en inhibant l'expression de PGC-1, le principal régulateur de la biogenèse mitochondriale, avant d'observer la réponse apoptotique de ces cellules dans ces conditions.

Ces recherches permettront de mieux comprendre les relations qui existent, dans des cellules musculaires humaines, entre les mitochondries déficientes dans leur capacité de produire de l'énergie, la biogenèse des mitochondries et la sensibilité de ces cellules à mourir par apoptose. Les résultats attendus sont susceptibles d'ouvrir de nouvelles perspectives thérapeutiques.

PROJET 2006-2007 - Role of TRP channels in the development and in the contractile function of normal and dystrophic muscles.

Philippe Gailly, M.D, Ph.D.
Université Catholique de Louvain
Département de Physiologie
Laboratoire de Physiologie Cellulaire
55/40 av. Hippocrate
1200 Bruxelles

Budget : 20.000 EUR

Résumé : La maladie de Duchenne se caractérise par une dégénérescence musculaire importante et précoce. Il s'ensuit une perte progressive de force qui est extrêmement invalidante. Nous étudions un modèle murin (souris mdx) de la maladie qui, comme le patient atteint de dystrophie, est déficient en dystrophine, une protéine du cytosquelette. La dystrophine constitue un lien entre la matrice extracellulaire et l'actine cytosquelette. Son absence rend la membrane apparemment plus fragile et le muscle dystrophique est particulièrement sensible à la contraction excentrique (contraction musculaire accompagnée d'un allongement). Ceci explique probablement l'atteinte importante des muscles qui opèrent naturellement de façon excentrique comme le diaphragme.

Nous avons montré précédemment que l'absence de dystrophine provoque un contrôle anormal des certains canaux ioniques membranaires. Ceci se solde par une entrée accrue de calcium dans la fibre musculaire ce qui pourrait entraîner l'activation de protéases calcium-dépendantes appelées calpaines, provoquer un dysfonctionnement mitochondrial et ainsi mener à la mort cellulaire. Plus récemment, nous avons étudié plus en détail les propriétés biophysiques des canaux en question et montré qu'ils pouvaient être activés non seulement par la vidange des stocks intracellulaires de calcium (reticulum sarcoplasmique) mais aussi par l'étirement membranaire. Ces deux stimuli se produisant lors de chaque contraction musculaire, nous proposons d'étudier de rôle de ces canaux dans la contraction isométrique du muscle normal et dans la sensibilité du muscle dystrophique à la contraction excentrique.

Ces canaux stocks-dépendants et mécanosensibles semblent aussi impliqués dans le développement musculaire. Nous étudierons donc leurs rôles dans la prolifération et la différenciation (en particulier la fusion des myoblastes en myotubes).

PROJET 2006-2007 - Analyse fonctionnelle des mutations d'une petite "heat shock protein", HSP27, et leurs rôles dans certaines neuropathies motrices.

Ludo Van Den Bosch
Neurobiology
Campus Gasthuisberg O&N2, PB1022
Herestraat 49
B-3000 Leuven - Belgium

Budget : 20.000 EUR

Résumé :

Introduction et contexte : Les neuropathies motrices héréditaires distales (HMN) sont des désordres moteurs du système nerveux périphérique qui provoquent une atrophie importante et une perte des muscles distaux des membres. Il y a quelques années, nous avons découvert qu'il existe 5 différentes mutations dans le gène HSP27 qui peuvent causer les HMN distales et une maladie axonale dérivée de la maladie de Charcot-Marie-Tooth. Au cours de ce projet, nous voulons découvrir comment ces mutations au niveau du gène codant pour la petite "heat shock protein", Hsp27, sont capables de causer ces maladies.

Objectifs de cette étude : La réalisation de notre étude se base sur deux parties complémentaires. Premièrement, nous souhaitons savoir si le mutant Hsp27 interfère dans le transport axonal des neurones moteurs primaires. Il a déjà été montré que Hsp27 joue un rôle important dans l'organisation du réseau de neurofilaments, qui est important pour le transport et le maintien du cytosquelette axonal. Dans la seconde partie de ce projet, nous construirons des souris transgéniques qui n'expriment pas Hsp27 ou qui surexpriment différents mutants Hsp27. Les résultats de ces expériences nous permettraient de répondre à la question de savoir si ces mutations au niveau de Hsp27 causent les neuropathies motrices à cause d'une "perte de fonction" ou à cause d'un "gain de fonction". De plus, en créant un ou plusieurs modèles de souris transgéniques, nous espérons obtenir un outil d'étude afin de tester différentes approches thérapeutiques contre ces neuropathies motrices.

Implications en thérapie humaine : l'étude du transport axonal dans les neurones moteurs primaires pourraient nous fournir davantage de compréhension sur le mécanisme pathologique responsable des neuropathies motrices causées par des mutations de Hsp27. Les ou les modèles animaux qui seront également développés au cours de ce projet pourraient finalement nous apprendre beaucoup concernant le mécanisme de la maladie. De plus, ces modèles transgéniques pourraient devenir des outils importants pour le "screening" d'agents thérapeutiques futurs qui pourraient guérir ou ralentir ces neuropathies motrices ou d'autres neuropathies motrices.

PROJET 2006-2007 - Drosophila melanogaster as a genetic model for senataxin-associated syndromes: ALS4 and AOA2

Erik Storkebaum
Patrick Callaerts
Laboratory of Developmental Genetics
VIB-PRJ8 & KU Leuven
Center for Human Genetics
Onderwijs & Navorsing 1
Herestraat 49, bus 602
B-3000 Leuven - Belgium

Budget : 20.000 EUR

Résumé :

Des mutations dans le gène Senataxine conduisent à deux maladies de dégénérescence des neurones appelées ALS4 et AOA2. La première est caractérisée par une dégénérescence des nerfs moteurs, qui provoque d'abord une faiblesse musculaire, puis une paralysie et conduit finalement à la mort. La seconde maladie, AOA2, est caractérisée par une ataxie, qui se traduit par un dérèglement dans la coordination des mouvements et une dégénérescence des nerfs moteurs et sensoriels. Compte tenu de leur découverte récente, les raisons pour lesquelles ces mutations provoquent des maladies de dégénérescence des neurones restent encore inconnues. De plus, à ce stade, aucun modèle animal n'est encore disponible.

En manipulant les gènes de la mouche du vinaigre *Drosophila melanogaster*, nous voulons développer un modèle animal pour l'étude des maladies ALS4 et AOA2. Le choix de la drosophile, plutôt que la souris, est la possibilité offerte dans ce modèle animal d'identifier plus facilement les gènes, ou facteurs génétiques, qui pourraient influencer le processus de la maladie. L'identification de ces gènes devrait nous éclairer sur les mécanismes menant à ces maladies et nous donner des pistes quant aux voies potentielles d'intervention de médicaments à développer chez l'homme. Ainsi cette recherche pourrait être un premier pas pour trouver un traitement effectif pour cette maladie, qui reste jusqu'ici incurable.

PROJET 2006-2007 - MG 132

Jean-Marc RAYMACKERS
UCL – Faculté de Médecine
Laboratoire de physiologie de l'exercice (EDPH)
UCL/IEPR, place de Coubertin 1 – 1348 Louvain-La-Neuve
010/ 47 46 21
Jean-Marc.Raymackers@uclouvain.be

Budget : 12.000 EUR

Résumé :

Les patients atteints par la maladie de Duchenne présentent une myopathie sévère se traduisant par une faiblesse musculaire qui entraîne le recours rapide à un fauteuil roulant. Malgré les progrès scientifiques dans cette maladie, en particulier génétiques, il n'existe actuellement pas de traitement et le décès des patients survient souvent avant trente ans. La maladie est causée par une mutation dans le gène Dmd, qui empêche la production de la protéine « dystrophine » normale. La dystrophine normale est située sous la membrane des fibres musculaires et s'associe à un ensemble de protéines appelé « complexe associé à la dystrophine » (ou CAD). Ce complexe pourrait jouer un rôle dans la protection mécanique du muscle lors des contractions et/ou empêcher l'élévation de calcium dans la cellule, qui pourrait à son tour entraîner l'activation de protéines destructrices de cellules. Dans les deux cas, il semble que le premier pas vers la destruction de la cellule est l'absence du CAD sous la membrane musculaire. Dès lors, toute stratégie favorisant la bonne localisation et la fonction du CAD serait une arme thérapeutique indéniable. C'est la voie que suivent plusieurs équipes de recherche, qui ont montré que l'augmentation de la concentration d'utrophine (une protéine présente dans tous les muscles, même les muscles malades) dans des muscles dépourvus de dystrophine pouvait compenser l'anomalie génétique.

L'administration de MG-132 à des souris mdx (le modèle animal le mieux étudié de maladie de Duchenne) améliore l'aspect microscopique des muscles. La raison de cet effet positif n'est pas claire, mais pourrait être liée à l'action pharmacologique du MG-132, à savoir l'inhibition du protéasome (une sorte de moulinette cellulaire chargée de détruire les protéines non fonctionnelles). De plus, on ne sait pas si l'amélioration de l'aspect du muscle s'accompagne d'une restauration de sa fonction.

L'objet de notre étude est double :

1. vérifier in vitro et in vivo que l'administration de MG-132 améliore la fonction du muscle de souris mdx

2. comprendre les raisons de cette amélioration en analysant la localisation de l'utrophine et du CAD. Une amélioration des performances musculaires et l'explication rationnelle de celle-ci permettraient de tester rapidement des analogues du MG-132, déjà utilisés en clinique, mais dans d'autres maladies.

PROJET 2006-2007 - Comparing the activity of the transcription factor NF-kappa B in in vitro models for idiopathic inflammatory myopathies and Duchenne muscular dystrophy

Prof. Dr. Jan L. De Bleecker
University Ghent
Faculty of Medicine
Unit Internal Medicine, Department Neurology
University Hospital Ghent, 1K12 IA
De Pintelaan 185 - B9000 Ghent – Belgium

Budget : 20.000 EUR

Résumé : Comparer l'activité du facteur de transcription NF-kappa B dans les modèles in vitro pour les myopathies inflammatoires idiopathiques et la dystrophie musculaire de Duchenne

Les myopathies inflammatoires (MI) sont classifiées comme des maladies auto-immunes. Les patients souffrent d'un affaiblissement de muscle modéré à grave et l'inflammation primaire des muscles squelettiques peut mener à une invalidité sérieuse. En grand, il y a trois groupes: les dermatomyosites (DM), les polymyosites (PM) et les myosites à inclusions (MAI). Cette sous division est déterminée par des critères cliniques, des observations histopathologiques hors d'une biopsie musculaire, les mécanismes immunopathologiques, et leur réponses aux thérapies immunomodulatrices. La thérapie conventionnelle pour traiter des maladies auto-immunes est basée sur les glucocorticoïdes (GC). Les patients affectés par PM et DM plus souvent sont responsives aux traitements. Pourtant, des patients affectés de MAI, dans lequel le mécanisme immunopathologique ressemble celle du PM, ne réagissent à aucune thérapie immunosuppressive ou immunomodulatrice. Jusqu'à présent, la cause de la résistance aux GC reste obscure. La différente réponse aux GC est peut-être liée aux effets dégénératives qui se présentent en MAI. Ces effets se manifestent aussi dans la maladie d' Alzheimer et sont caractérisés par la révocation et l'entassement de toutes sortes de protéines toxiques, grâce auquel une inflammation secondaire surgit. Néanmoins, des patients qui souffrent du dystrophie musculaire de Duchenne (DMD) répondent aux GC, même s'il agit d'une maladie dégénérative des muscles qui cause une inflammation modérée et purement secondaire.

Nous supposons que la différence entre les MAI et le DMD pourrait se situer dans la composition ou l'activité du facteur de transcription NF- κ B. Cette protéine a été identifiée comme le facteur clé dans les maladies auto-immunes, responsable de l'induction des gènes inflammatoires. Le NF- κ B actif est composé d'un ensemble composé de différents sous unités de protéines, chacun avec ses caractéristiques spécifiques protéomiques. Bien que le NF- κ B et son inhibiteur I- κ B sont considéré essentiels pour l'auto-immunité, ses rôles exacts dans l'inflammation musculaire restent inconnu jusqu'à présent. Des études précédentes ont révélées que les NF- κ B sous unités présentes une affinité diverse pour les récepteurs de GC, ce qui prouve que les deux réseaux de signaux sont connectés. Notre groupe de recherche s'engage à comprendre les interactions entre les NF- κ B sous unités, les différents types de l'inhibiteur I- κ B et les récepteurs de GC. Nous espérons d'obtenir des nouvelles compréhensions des MI, et surtout des MAI. Finalement notre recherche pourrait former la base de thérapies plus spécifiques et efficaces.

PROJET 2005 / 1 - Involvement of TRP channels in Duchenne muscular Dystrophy

UNIVERSITE CATHOLIQUE DE LOUVAIN

FACULTE DE MEDECINE

DEPARTEMENT DE PHYSIOLOGIE ET DE PHARMACOLOGIE

UNITE D'ENDOCRINOLOGIE ET METABOLISME

Pr S. BRICHARD

La maladie de Duchenne se caractérise par une dégénérescence musculaire importante et précoce. Il s'ensuit une perte progressive de force qui est extrêmement invalidante. Nous étudions un modèle murin (souris mdx) de la maladie qui, comme le patient atteint de dystrophie, est déficient en dystrophine, une protéine du cytosquelette. Nous avons montré récemment que

1. Des fibres musculaires isolées de muscles mdx survivent moins bien en culture que leurs contrôles. La mort cellulaire observée semble due à un processus d'apoptose (mort cellulaire programmée)

2. La mort cellulaire peut être diminuée lorsque les cellules sont cultivées dans un milieu appauvri en calcium. Les cellules mdx présentent un influx de calcium qui est augmenté par rapport aux cellules contrôles. Cet influx de calcium est dépendant des stocks (reticulum) et passe par un canal appelé TRP (« Transient Receptor Potentiel »).

3. Des résultats récents obtenus dans notre laboratoire suggèrent que le canal TRP impliqué pourrait appartenir à la famille des TRPC (« TRP canonique ») ou des TRPV (« TRP de type vanilloïde »). L'identité et les caractéristiques biophysiques du canal seront étudiées plus en détail.

4. Certains canaux TRP sont activés par des lipides, notamment l'acide arachidonique, produit par la phospholipase A2, (PLA2). Par ailleurs, on sait que l'activité de cette enzyme est décuplée dans les muscles dystrophiques. Nous proposons donc d'étudier si l'influx anormal de calcium est lié à la production anormalement élevée d'acide arachidonique. A l'inverse, l'entrée anormalement élevée de calcium pourrait être responsable de la production exagérée d'acide arachidonique par la PLA2, une enzyme dont l'activité est calcium-dépendante.

L'acide arachidonique est un facteur clef dans le déclenchement de l'apoptose. Nous proposons donc d'étudier dans quelle mesure ce messenger participe à la mort cellulaire des fibres mdx maintenues en culture.

PROJET 2005 / 2 - Rôle potentiel de l'adiponectine dans les myopathies

PERIPHERAL NEUROPATHY GROUP

MOLECULAR GENETICS DEPARTMENT

FLANDERS INTERUNIVERSITY INSTITUTE FOR BIOTECHNOLOGY (VIB)

UNIVERSITY OF ANTWERP (UA)

Prof. Dr. Vincent Timmerman, PhD

Dr. Albena Jordanova, PhD

La myopathie de Duchenne (Duchenne muscular dystrophy, DMD) est la myopathie humaine transmise par voie héréditaire la plus fréquente. Alors que la déficience en dystrophine est la cause primaire de la DMD, la réponse inflammatoire accompagnant les dommages encourus par les myofibres en cas de myopathie pourrait exacerber le développement de la maladie. Une meilleure compréhension du rôle de l'inflammation pourrait ouvrir des perspectives pour la thérapie de la DMD. L'adiponectine, ApN, est une adipocytokine sécrétée quasi exclusivement par le tissu adipeux en conditions normales. Un de ses principaux tissus-cibles est le muscle. L'ApN y accélère le captage du glucose et l'oxydation des acides gras et y exercerait des propriétés anti-inflammatoires. Nous avons mis en évidence in vivo et in vitro l'induction surprenante d'ApN dans le muscle squelettique en cas de stress inflammatoire ou oxydatif. L'induction musculaire d'ApN serait un mécanisme local de protection contre des réactions inflammatoires excessives ou des dommages oxydatifs. L'ApN pourrait donc être potentiellement impliquée dans la pathogénie des myopathies. Nous souhaitons poursuivre nos recherches sur les interactions entre ApN et muscle en cas de stress inflammatoire/oxydatif. D'une part, nous tenterons de développer l'étude de la régulation de l'ApN dans le muscle chez des souris myopathes (souris mdx). D'autre part, nous étudierons les effets de cette adipocytokine sur le muscle lui-même pour dégager l'intérêt physiologique réel de cette induction musculaire et pour en identifier les mécanismes génétiques et moléculaires.

PROJET 2005 / 3 - Molecular Genetics of Dominant Intermediate Charcot-Marie-Tooth Neuropathies (DI-CMT)

UNIVERSITE CATHOLIQUE DE LOUVAIN

GENETIQUE

Dr Isabelle MAYSTADT

Aspirante F.N.R.S

Les neuropathies de Charcot-Marie-Tooth (CMT) sont les plus fréquentes des maladies neuromusculaires, avec une prévalence de 1 sur 2500 individus. Elles sont caractérisées par une faiblesse progressive et une amyotrophie des pieds et des mains, une hypoesthésie distale variable et une absence des réflexes tendineux. Les personnes atteintes peuvent être handicapées dès leur plus jeune âge, et il n'existe pas de thérapie efficace. Sur la base de critères électrophysiologiques et histopathologiques, les neuropathies de type CMT sont divisées en deux entités cliniques majeures. La CMT du type 1 (CMT1) est caractérisée par des conceptions nerveuses motrices inférieures à 38m/s. Par contre, la CMT de type 2 (CMT2) est caractérisée par des conceptions nerveuses variant de valeurs normales à légèrement réduites. Dans certaines familles de CMT, les malades peuvent avoir des valeurs de vitesses de conduction motrice variables, soit normales soit fortement diminuées, et sont donc compatibles aussi bien avec la CMT1 qu'avec la CMT2. Cette forme dominante et intermédiaire du CMT (DI-CMT) a été reconnue comme une entité génétique et clinique depuis 2001, lors de la description de grandes familles avec une forme intermédiaire de CMT et liée à trois loci chromosomiques différents. Ce projet ABMM a pour but d'étudier la génétique moléculaire et les corrélations génotype-phénotype des neuropathies d' DI-CMT. Ceci constitue une première étape afin de mieux comprendre les mécanismes pathogéniques des maladies héréditaires du système nerveux périphérique.

PROJET 2005 / 4 - Etude des amyotrophies spinales atypiques

UNIVERSITE CATHOLIQUE DE LOUVAIN

UNITE DE READAPTATION ET DE MEDECINE PHYSIQUE

Professeur Jean-Louis Thonnard

Les amyotrophies spinales (SMA) forment un groupe hétérogène d'affections caractérisées par une dégénérescence des motoneurones spinaux associée à un déficit musculaire progressif, une atrophie musculaire et une perte des réflexes. A côté de la forme clinique classique de SMA, il existe plusieurs formes d'amyotrophies spinales non liées au gène SMN1, qui diffèrent par le mode de transmission, par l'âge d'apparition, par la topographie du déficit ou par l'association à une atteinte du système nerveux central. Depuis deux ans, nous étudions ces formes atypiques d'amyotrophies spinales, tant d'un point de vue clinique que d'un point de vue génétique. Nous avons ainsi pu décrire une nouvelle forme chronique généralisée de SMA, de transmission autosomique récessive. L'étude d'une grande famille consanguine nous a permis de préciser la localisation génétique du gène responsable de cette forme particulière de SMA sur le chromosome 1p36. Nous avons ensuite mis en évidence, dans deux familles différentes, deux mutations au sein d'un gène situé à l'intérieur de cette localisation. Le projet vise donc à préciser la fonction et à confirmer le rôle pathogène de ce gène grâce à diverses études fonctionnelles. Les conséquences de cette recherche permettront la mise au point de tests applicables au conseil génétique et au diagnostic prénatal pour les familles concernées. Cette approche génétique devrait également permettre de mieux comprendre les mécanismes de survie du motoneurone, ouvrant ainsi peut-être la voie à de nouvelles perspectives thérapeutiques.

PROJET 2005 / 5 - La mesure de l'activité chez les patients atteints de maladies neuromusculaires.

Malgré que l'altération de la fonction motrice est le problème majeur rencontré par les patients atteints de maladies neuromusculaires, il existe très peu d'instruments spécifiques mesurant leur activité. De plus, les problèmes moteurs de ces patients sont généralement progressifs au cours du temps. Il est donc important de pouvoir quantifier leur activité et de pouvoir suivre l'évolution de leur maladie. L'objectif principal de ce projet est de développer un outil clinique mesurant l'activité chez les enfants et les adultes atteints de maladies neuromusculaires. Cet outil visera à optimiser leur prise en charge car cette évaluation permet :

a) d'établir le bilan des capacités résiduelles lors de la prise en charge du patient, de fixer les objectifs du traitement et de suivre l'évolution du patient.

b) aux cliniciens d'évaluer l'efficacité du traitement appliqué aux patients atteints de maladies neuromusculaires de telle façon à arrêter les traitements inefficaces et à poursuivre les traitements efficaces afin d'optimiser la réadaptation et de comparer les traitements entre eux.

c) d'accroître l'efficacité et le rendement des traitements pour l'entièreté des patients atteints de maladies neuromusculaires lorsque cette échelle rentre dans un programme systématique d'évaluation.

d) de justifier les remboursements des soins de santé.