

ABMM - Aide à la Recherche ASBL
rue Achille Chavée 52/02 - 7100 LA LOUVIÈRE

N° d'entreprise : 0472 456 910

064/ 450 524 - 0499/ 742 327

info@abmm.be

www.telethon.be



RAPPORT D'ACTIVITÉS 2024

« Vaincre les maladies neuromusculaires »

Projets de recherche financés

Projet 2023/6 (financé fin 2023)

Frédérique Coppée
Université de Mons
Service de biochimie métabolique et moléculaire
Faculté de Médecine et de Pharmacie

Caractérisation des partenaires protéiques majeurs de DUX4 et DUX4c pour définir de nouvelles cibles thérapeutiques pour la dystrophie musculaire facio-scapulo-humérale (FSHD)

La **Dystrophie Facio-Scapulo-Humérale (FSHD)** est l'une des dystrophies musculaires les plus fréquentes pour laquelle il n'existe aucun traitement curatif. Des essais cliniques actuels semblent encourager pour réduire la progression de la pathologie. Cependant, comme cette pathologie résulte d'une expression anormale et non de la perte d'expression d'une protéine fonctionnelle (comme la plupart des pathologies génétiques), son traitement nécessitera la combinaison de plusieurs thérapies comme c'est le cas pour des maladies virales ou cancéreuses.

La production anormale de la protéine DUX4 est la cause de la FSHD et provoque la mort des cellules du muscle squelettique. Cependant, la compréhension des mécanismes moléculaires sous-jacents 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, une protéine très semblable à DUX4. DUX4c est produite normalement dans les muscles sains et son expression est augmentée dans des muscles en régénération lors de pathologies telles la FSHD mais aussi la dystrophie de Duchenne.

Grâce à notre collaboration avec le Prof. Kalisman (HUJI, Israël), nous avons pu mettre en évidence le partenaire principal de DUX4 par interaction directe : la protéine C1qBP. Cette protéine est dite «

multifonctionnelle » car elle remplit de nombreuses fonctions (dans divers compartiments de la cellule). Des dysfonctions de C1qBP sont reportées dans diverses maladies.

Nos données récentes sur les autres interacteurs majeurs de DUX4 ont identifié un impact inattendu de ce dernier sur la distribution intra-cellulaire de diverses protéines liées à un mécanisme moléculaire particulier. Finalement nous avons validé l'interaction de DUX4, mais aussi de DUX4c, avec C1qBP dans les muscles de patients, spécifiquement dans les cellules musculaires en régénération. Nos données suggèrent donc que (1) DUX4 pourrait entrer en concurrence avec le rôle physiologique de DUX4c au cours de la régénération musculaire, expliquant ainsi pourquoi le muscle squelettique est particulièrement sensible à la toxicité de DUX4 ; et (2) il convient d'être prudent avec les agents thérapeutiques visant à supprimer DUX4 car ils pourraient également réprimer DUX4c et interférer avec son rôle physiologique.

Nous proposons dès lors d'investiguer les mécanismes moléculaires associés à l'expression de DUX4 avec un focus particulier sur ses interactions protéiques majeures. Notre étude permettra de mettre en évidence de nouvelles cibles thérapeutiques ou marqueurs diagnostics grâce à l'étude des partenaires protéiques de DUX4 qui sont peu étudiés dans le muscle squelettique.

Projets finances en 2024

Projet 2023/7

Prof. Dr. Kristl Claeys,
Department of Neurology, UZ Leuven and Laboratory for Muscle Diseases and Neuropathies, Department of Neurosciences, KU Leuven,

Evaluation of novel clinical and MRI outcome measures in adult patients with Becker Muscular Dystrophy.

Dans cette étude prospective, nous étudions plusieurs nouvelles mesures cliniques et radiologiques chez 25 patients adultes atteints de la **dystrophie musculaire de Becker (BMD)** et un nombre égal de témoins du même sexe (masculin) et du même âge. Au cours de l'étude longitudinale, chaque participant effectuera trois visites (début, 9 mois

plus tard et 18 mois plus tard) pour visualiser la progression naturelle de la maladie. Les résultats des tests cliniques et radiologiques sont comparés entre les patients et le groupe témoin, et il est également vérifié si ces mesures cliniques et radiologiques sont en corrélation les unes avec les autres.

Les objectifs de cette étude sont :

- 1) Étudier la progression de la maladie de la dystrophie musculaire de Becker à l'âge adulte par une série d'essais cliniques longitudinaux mesurant la force et la fonction musculaire (histoire clinique naturelle).
- 2) Étudier la progression progressive de la maladie de la dystrophie musculaire de Becker chez les patients adultes en l'analyse du pourcentage de graisse dans les muscles du bassin et des jambes avec une IRM (avec images Dixon quantitatives) (évolution radiologique naturelle de la maladie musculaire).
- 3) Évaluer les images IRM des cuisses au moyen de nouvelles techniques d'imagerie (MRE) qui permettent d'estimer la quantité de tissu cicatriciel (la fibrose musculaire) dans les muscles chez les patients atteints de BMD. De cette manière, nous mesurerons l'augmentation du tissu cicatriciel (la fibrose) musculaire chez les patients adultes atteints de BMD de manière non-invasive.
- 4) Le but ultime est de développer des mesures cliniques et radiologiques utilisables dans les futurs essais cliniques thérapeutiques dans la BMD.

Projet 2023/13

Albena Jordanova, PhD
Molecular Neurogenomics Group
VIB Department of Molecular Genetics
University of Antwerp (UA)

Exploring the tissue specific disease mechanisms underlying tRNA- synthetase-associated peripheral neuropathies

La maladie de **Charcot-Marie-Tooth (CMT)** est causée par la dégénérescence des neurones périphériques les plus longs du corps, c'est-à-dire ceux qui innervent les muscles distaux des membres.

La neurodégénérescence commence à la pointe des cellules et progresse avec le temps vers les corps cellulaires neuronaux de la colonne vertébrale. Cela entraîne une atrophie musculaire, ainsi qu'une perte de force et de sensation dans les membres.

Ces symptômes progressent au cours de la vie du patient, interfèrent avec ses activités quotidiennes et, de ce fait, entraînent un handicap ainsi que l'utilisation du fauteuil roulant. Des mutations dominantes dans six aminoacyl-ARNt synthétases, ou ARS, engendrent la CMT. Les protéines ARS ont une fonction universelle et essentielle dans chaque cellule du corps liée à la production de protéines et c'est un mystère pourquoi seuls les neurones périphériques sont affectés.

Nous avons établi des modèles de neurones moteurs dérivés à partir de patients YARSCMT. Ces modèles, combinés à nos connaissances préalables sur la pathologie YARSCMT, nous placent dans une position unique pour aborder les mécanismes spécifiques au type de cellule de la CMT liée à YARS. En somme, nous visons à comprendre pourquoi et comment spécifiquement les neurones périphériques dégénèrent à la suite des mutations dans YARS. Ces informations pourront par la suite être utilisées pour identifier les molécules clés qui peuvent être pharmacologiquement ciblées pour guérir la maladie. Pour ce faire, nous utiliserons une technologie de pointe à haute résolution qui nous permet de déterminer la composition du transcriptome (ARN) et du protéome spécifiquement dans les parties des cellules où la maladie se manifeste. Nous comparerons le profil moléculaire de ces sections de neurites à d'autres compartiments des mêmes cellules ainsi qu'aux neurites de motoneurones qui ne portent pas la mutation responsable de la CMT. Cela nous permettra d'identifier quelles voies moléculaires sont dérégulées par les mutations causant la CMT liée à YARS, fournissant ainsi une base concrète pour la conception intelligente de médicaments.

Notre étude est, à notre connaissance, la première du genre et pourrait éclairer les recherches futures sur d'autres pathologies neurodégénératives et neuromusculaires.

Projet 2023/4 :

Boel De Paepe, PhD
Laboratory for Neuropathology
Ghent University

La fonction mitochondriale chez le poisson zèbre : Une plate-forme pratique pour tester de nouveaux composés thérapeutiques pour la dystrophie musculaire de Duchenne.

La dystrophie musculaire de Duchenne (DMD) se caractérise par une perte progressive de la force musculaire et est actuellement encore une maladie incurable. Bien que les thérapies moléculaires soient en cours de développement, elles ne conduiront probablement pas à un véritable remède dans un avenir proche. Il y a donc encore un besoin aigu de recherche pour des thérapies complémentaires. Dans ce contexte, une combinaison de thérapies qui ciblent la dystrophine en elle-même ainsi que d'autres mécanismes pathologiques clés semblent être la piste de recherche la plus propice à amener des avancées significative aux niveau thérapeutique.

Les recherches antérieures du laboratoire demandeur, ont démontré que des osmolytes, en autre l'ectoïne, offre une piste réelle en tant que thérapie supplémentaire pour la DMD. En ce contexte, le projet proposé, envisage la mise en place d'une plateforme de recherche avec un modèle animal, étant la poisson zèbre modélisant la DMD, nommé sapje. Ce modèle offre de multiples avantages de recherche, notamment, l' espace nécessaire, le temps de reproduction, le facilité d' évaluation morphologique et fonctionnelle et la possibilité d' évaluer des composés thérapeutiques à grande échelle. Pour notre projet de recherche, nous envisageons en première instance d'évaluer la fonction mitochondriale dont on sait qu'elle est atteinte dans la DMD, dans le sapje. Ensuite, l'efficacité thérapeutique sur la fonction mitochondriale de différents composés sera évaluée. L'évaluation de la force et de la fonction musculaire sera faite au niveau fonctionnel et microscopique, avant et après traitement avec des composées thérapeutique, tel que l'ectoïne.

Pour mettre en place ce modèle et ces évaluations, nous forgerons une coopération entre notre laboratoire spécialisé en pathologie musculaire de DMD et deux partenaires qui apporteront chacun leur expertise spécifique au projet. Plus précisément, il s'agit du laboratoire de

recherche mitochondriale et la plate-forme de recherche du poisson zèbre. Cette collaboration vise à contribuer au développement de meilleures thérapies pour la DMD.

Projet 2023/10

Silvia AMOR-BARRIS, PhD

Molecular Neurogenomics Group VIB-UAntwerp Center for Molecular Neurology

Unveiling the role of HINT1 in health and disease with a special focus on Ca²⁺-dynamics

La maladie de Charcot-Marie-Tooth (CMT) est une pathologie neuromusculaire héréditaire affectant 1 personne sur 2500 dans le monde. Ce trouble affecte les neurones les plus longs du corps de façon proportionnelle à la longueur. Ceci engendre une atrophie et une faiblesse musculaire des extrémités, entraînant par la suite des déformations du squelette et des difficultés à marcher. Actuellement, il n'existe aucun traitement curatif, seul des traitements palliatifs sont disponibles.

Bien que les patients présentent des symptômes similaires, la maladie est très hétérogène avec plus de 100 gènes associés causalement. Parmi ceux-ci, notre groupe a décrit HINT1 comme la cause d'une forme rare de CMT caractérisée par une neuropathie récessive axonale avec neuromyotonie (NMAN). En effet, la neuromyotonie est la caractéristique clinique de la maladie touchant près de 80% des patients porteurs de mutations dans HINT1. Elle se manifeste par un retard de relaxation musculaire après une contraction volontaire provoquée par une hyperexcitabilité des nerfs périphériques. Les patients atteints de NMAN développent les premiers symptômes vers l'âge de 10 ans et ceux-ci s'aggravent progressivement avec le temps.

Jusqu'à présent, les mutations identifiées affectent HINT1 soit en provoquant une perte absolue de la protéine dans les cellules, soit en abolissant sa fonction enzymatique. HINT1 est présent dans tous les différents types de cellules et de tissus où il remplit diverses fonctions allant de la régulation transcriptionnelle à la modulation de la signalisation intracellulaire et calcique. Malgré la multitude de fonctions décrites pour

HINT1, son rôle dans les nerfs périphériques et la manière dont sa perte les affecte sont inconnus.

Dans ce projet, nous visons à étudier le rôle de HINT1 dans la dynamique du calcium et comment cela se traduit par la progression de la maladie et en particulier le développement de la neuromyotonie. Pour ce faire, nous utiliserons des cellules souches de mammifères et de patients où nous étudierons le mouvement du calcium en réponse à différents stimuli externes. De plus, nous utiliserons les cellules souches dérivées du patient pour les différencier en cellules nerveuses périphériques et nous essaierons de traiter ces cellules pour guérir la maladie.

Projet 2023/12

Stéphanie Delstanche, Neurologue
Médecin coordinateur - CRMN Liège
Service universitaire de Neurologie - CHR Citadelle Liège
Centre de Référence des Maladies Neuromusculaires - Liège

Exploratory study on the feasibility of predicting CIDP patients decline during intravenous immunoglobulins treatment adaptation.

La **Polyradiculonévrite chronique (PRNC)** est une neuropathie auto-immune acquise et traitable notamment par corticoïdes, échanges plasmatiques ou immunoglobulines intraveineuses/sous-cutanées (IgIV ou IgSC). Les données antérieures de la littérature suggèrent que certains patients seraient traités à l'excès. A une période où il existe une pénurie d'IgIV, la recherche de la dose minimale efficace pour chaque patient est un réel challenge, compliqué par le manque de critère d'évaluation validé, reproductible, objectif et sensible au changement.

Afin de suivre la réponse au traitement des patients souffrant d'une PRNC, il est donc nécessaire de bénéficier de mesures validées.

Notre étude comparera donc divers critères d'évaluations, en ce compris un outil de monitoring du mouvement en continu, appelé Actimyo, afin de rechercher cette dose minimale efficace d'IgIV pour chaque patient. Cela permettra de répondre à 2 besoins du quotidien que sont le manque d'IgIV et le manque de critère d'évaluation objectif pour cette population.

De plus, en atteignant ces objectifs, nous améliorerons la qualité de la prise en charge des patients et leur qualité de vie grâce à la réduction du nombre et/ou de la durée des hospitalisations.

Cette étude est la première étape vers le développement d'une approche thérapeutique personnalisée pour chaque patient. Les étapes ultérieures permettront de confirmer nos observations sur une plus large population.

Appel à projets 2024

Appel à projets lancé par :

Association Belge contre les Maladies neuro-Musculaires - Aide à la Recherche ASBL

rue Achille Chavée 52/02 à 7100 LA LOUVIERE - n° d'entreprise : **0472 456 910**

info@abmm.be

Contacts concernant l'appel à projets : Jean-Marie HUET (Président) au **0495/ 43 98 00**

Description des projets attendus :

Projet de recherche fondamentale ou translationnelle sur tout thème :

- innovant dans le domaine des **maladies neuromusculaires**
- à risque élevé mais rendement élevé en cas de succès
- qui pourrait transformer son domaine de recherche

Ces subventions peuvent être considérées comme des **fonds d'amorçage** pour récolter les données préliminaires nécessaires à des demandes de subventions plus importantes auprès d'autres bailleurs de fonds.

Maximum de **10.000 EUR/projet**.

Modalités :

L'offre doit contenir :

- une description précise du projet et des objectifs poursuivis, maximum 4 pages **en français ou en anglais**
- une description des suites qui seront données en cas de succès (1 page)
- un texte de vulgarisation du projet **en français** avec autorisation de publication (1/2 page)
- un résumé (maximum 2 pages avec les références) des activités antérieures en lien avec le projet
- le nom et la fonction de la personne qui porte le projet ainsi que ses coordonnées professionnelles
- la composition de la ou des équipe(s) concernée(s) par le projet
- le **budget du projet** faisant apparaître les autres sources de financement éventuelles ainsi que la contribution souhaitée (**maximum 10.000 EUR/projet**)
- le cas échéant, l'autorisation du comité éthique
- pour les équipes ayant déjà bénéficié d'une subvention de l'ABMM, le rapport d'activité du dernier projet financé avec copie des éventuelles publications
- une université peut entrer plusieurs projets
- les projets des petites équipes sont les bienvenus
- les projets seront évalués par notre [Conseil scientifique](#), le [Conseil d'Administration](#) décidera des projets financés en tenant compte de l'évaluation du Conseil scientifique
- **Aucun overhead ne pourra être prélevé sur notre intervention (condition sine qua non)**

L'appel est réservé aux universités belges. Une coopération internationale est possible.

Les projets doivent être envoyés **UNIQUEMENT** par email sur info@abmm.be au **format PDF** et ce **au plus tard le 30/11/2024** à minuit.

Suite à cet appel, nous avons reçu 20 projets de recherche dont 18 seront financés début 2025

<https://www.telethon.be/projets-2024-2025>

Composition du Conseil d'Administration :

- Cathy GIBSON
- Arabelle WILLEMS
- Jean-Marie HUET
- Ghislain LEMAUR
- Vincent LEMAUR

Site : www.telethon.be

Pour soutenir la recherche en Belgique :

BE70 7512 0451 3325

Don en ligne : www.jesoutiens.be

Merci de nous communiquer votre n° national par mail sur
info@abmm.be

Titulaire : ABMM-Aide à la Recherche asbl
rue Achille Chavée 52/02
7100 LA LOUVIERE

Attestation fiscale pour tout don de 40 EUR min/an
Nous sommes également agréés pour les legs



"Le Téléthon c'est le refus de baisser les bras devant l'adversité, c'est la solidarité en actes, c'est la conviction que l'effort de recherche apportera des solutions."

Jean-Marie GILLIS