

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 2025
« Vaincre les maladies neuromusculaires »

Projets de recherche financés

2024-2025/01 : Building the HINT1 interacting network in hereditary axonal peripheral neuropathy associated with neuromyotonia

Promoteur : Dr. Silvia AMOR-BARRIS, PhD
VIB-UAntwerp Center for Molecular Neurology

Budget : 10.000 EUR (payé)

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 étudierons le rôle de HINT1 dans les nerfs périphériques en utilisant des cellules souches de patients, que nous différencierons en motoneurons. Nous visons à identifier les partenaires de HINT1 dont l'interaction change dans des conditions pathologiques. Ces découvertes pourraient nous aider à identifier de nouvelles thérapies pour traiter la neuropathie liée à HINT1.

2024-2025/02 : Développement d'un modèle in vitro de la jonction neuromusculaire conçu pour la microscopie à haute résolution

Promoteur : Stijn in 't Groen, PhD
VIB-UAntwerp

Budget : 10.000 EUR (payé)

Les neuropathies périphériques affectent les nerfs en dehors du cerveau et la moelle épinière, et touchent 2 à 8 % de la population. Les personnes atteintes présentent souvent des symptômes tels que des douleurs et engourdissements, une faiblesse musculaire et des difficultés à bouger. La maladie de Charcot-Marie-Tooth (CMT) est le type de neuropathie périphérique héréditaire le plus courant, touchant environ une personne sur 2.500. Le CMT se présente sous formes différentes; le CMT axonale (CMT2) endommage spécifiquement les terminaisons nerveuses qui stimulent les cellules musculaires, permettant ainsi le mouvement. Sans ces terminaisons nerveuses, les tissus musculaires ne peuvent plus être correctement stimulés, ce qui entraîne une faiblesse musculaire et une perte de tissu musculaire à terme. Pour étudier la CMT, nous utilisons des cellules souches qui peuvent être différenciées en motoneurones. Ces dernières années, les cellules souches sont devenues essentielles à la recherche biomédicale et ont considérablement amélioré notre compréhension des maladies sans avoir recours à des modèles animaux. Cependant, même si nous pouvons générer de manière cohérente des motoneurones et des cellules musculaires matures, la création de connexions vitales entre les terminaisons nerveuses et les cellules musculaires (appelées jonctions neuromusculaires (NMJ)), reste très difficile. Ce problème a limité notre compréhension de la façon dont ces maladies se développent et nous empêche d'étudier pleinement l'efficacité des thérapies potentielles. Dans ce projet, nous prévoyons de développer un nouveau modèle pour étudier l'NMJ en utilisant des cellules musculaires et nerveuses dérivées de cellules souches. Nous concevrons un système permettant aux neurones et aux cellules musculaires de s'organiser et de former correctement l'NMJ tout en étant entièrement compatible avec la microscopie à haute résolution. En utilisant des techniques d'imagerie avancées et un panel de marqueurs colorants vivants, nous pourrons voir ce qui se passe au NMJ pendant que les cellules restent en vie. Ensuite, nous comparerons ces processus entre les cellules saines et celles affectées par la CMT2 pour étudier ce qui ne fonctionne pas dans les cellules malades. Nous appliquerons également ce modèle pour étudier l'impact de nouvelles thérapies moléculaires, ainsi que les troubles neuromusculaires.

2024-2025/03 ex æquo : Contribution of spinal V2 interneuron subsets to the etiopathogenesis of Amyotrophic Lateral Sclerosis

Promoteur : Pr Frédéric Clotman, UCL

Budget : 10.000 EUR (payé)

La Sclérose Latérale Amyotrophique (SLA) est une maladie dévastatrice et incurable du système nerveux, caractérisée par une paralysie progressive et un décès précoce par insuffisance respiratoire. Elle est causée par la mort des neurones moteurs du cerveau et de la moelle épinière, qui contrôlent la contraction de tous les muscles du corps. Les causes de cette maladie restent obscures, seuls 10% des patients présentant une forme héréditaire causées par des mutations géniques, et les traitements actuellement disponibles sont très peu efficaces, rallongeant l'espérance de vie de seulement quelques mois.

La SLA est souvent considérée comme une maladie des neurones moteurs. Cependant, de nombreuses observations démontrent que d'autres cellules du système nerveux sont également impliquées. Nous avons récemment mis en évidence qu'une autre population de neurones de la moelle épinière joue un rôle majeur dans la pathologie, contribuant à la paralysie et au décès prématurés de souris porteuses de SLA. Cette population neuronale est cependant constituée de plusieurs groupes de neurones très différents les uns des autres.

Dans le présent projet, nous allons déterminer lequel de ces groupes participe à la maladie et par quel(s) mécanisme(s) il conduit à la mort des neurones moteurs. De plus, nous allons développer un nouveau modèle de souris qui pourrait être plus représentatif des diverses formes de la pathologie, et qui sera mis à disposition de toute la communauté scientifique travaillant sur la SLA. Ces études permettront d'identifier les mécanismes par lesquels certains neurones de la moelle épinière participent à l'initiation ou à la progression de la SLA. Ces informations sont cruciales pour mieux comprendre les causes et les mécanismes de la maladie, et pour identifier de nouvelles approches thérapeutiques pour ralentir ou guérir cette pathologie.

2024-2025-03 ex æquo : MYONANO: Muscle-targeting of gene therapy tools by NANocarriers.

Promoteur : Prof. Alexandra Tassin

Lab of Respiratory Physiology, Pathophysiology and Rehabilitation
UMons

Budget : 10.000 EUR (payé)

La dystrophie facio-scapulo-humérale (FSHD) est une myopathie d'origine génétique qui est actuellement toujours incurable. 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. Pour empêcher la production de la protéine codée par le gène DUX4, des outils de thérapie génique dits « antisens » (AST) ont été développés. Ces outils ont montré des résultats prometteurs dans des cellules musculaires de patients et des modèles de souris. Malgré cela, leur utilisation est limitée car différents obstacles subsistent en vue de les délivrer dans les muscles de l'ensemble de l'organisme :

- une entrée restreinte dans le tissu ciblé : les muscles
- une entrée non sélective dans d'autres organes où DUX4 pourrait avoir un rôle normal.
- une élimination rapide par l'organisme

La solution proposée dans le projet MYONANO est de développer une combinaison de nanotransporteurs (NCs), associant des polymères et des nanoparticules métalliques, avec les outils antisens (AST). Ces nanotransporteurs seront fonctionnalisés (« décorés ») avec des peptides ciblant spécifiquement les muscles squelettiques. Cette approche thérapeutique pour les troubles musculaires permettra de protéger les AST et de les cibler au muscle. De plus, ces nanosystèmes pourront être visualisés par imagerie.

Développée en priorité dans le contexte de la FSHD, cette innovation pourrait ouvrir la voie à de nouvelles options thérapeutiques pour les patients atteints de pathologies musculaires de manière plus large.

2024-2025-05 - Projet 4 Copies : Évaluation du devenir des patients porteurs de 4 copies de SMN2 (SMA)

Promoteur : Tamara DANGOULOFF, PhD
CRMN Liège (Citadelle)

Budget : 10.000 EUR (sera payé en 2026)
(budget total : 257.580 EUR)

L'amyotrophie spinale (SMA) est une maladie génétique rare qui affecte les muscles et les mouvements des enfants. Grâce aux progrès médicaux récents, nous pouvons désormais la détecter très tôt et proposer des traitements qui ralentissent sa progression.

Notre projet se concentre spécifiquement sur les patients ayant 4 copies du gène SMN2, une particularité génétique qui influence la sévérité de la maladie. Nous voulons mieux comprendre comment ces patients se développent, quels sont leurs défis spécifiques et comment nous pouvons améliorer leur prise en charge. L'objectif est de contribuer à l'amélioration des connaissances scientifiques sur cette forme de SMA. En comprenant mieux comment la maladie se développe chez ces patients, nous pourrions optimiser les traitements et offrir une meilleure qualité de vie. Un travail d'harmonisation sur les examens génétiques sera également effectué.

Ce projet représente un espoir concret pour les familles confrontées à cette maladie, en promettant une approche plus précise et plus humaine de la prise en charge.

2024-2025/06 ex æquo : Caractérisation complète de la myélinisation et des interactions neuronale-musculaire dans les assemloïdes neuromusculaires 3D affectés par la maladie de Charcot- Marie-Tooth

Promoteur : Bieke Bekaert, PhD
VIB-UAntwerp

Budget : 10.000 EUR (payé)

Charcot-Marie-Tooth (CMT) est une maladie héréditaire affectant les nerfs périphériques. Alors que de nombreux modèles animaux ont été créés pour étudier la maladie de CMT, les traitements efficaces chez les animaux échouent souvent chez l'homme, ce qui souligne la nécessité de développer de meilleurs modèles basés sur des cellules d'origine humaine. Au cours des dernières années, plusieurs modèles de cellules souches ont été développés pour étudier la CMT. Cependant, le processus complexe de la myélinisation en 3D (réalisé par les cellules de Schwann qui s'enroulent autour des nerfs), et les interactions cruciales entre neurones et muscles ne peuvent être représentés par les modèles courants 2D contenant un seul type de cellule. Ainsi, pour résoudre ce problème, nous avons créé des assemloïdes neuromusculaires en 3D avec des composants musculaires et neuronaux définis et

disposés de manière structurée. Nous optimisons actuellement ce modèle avec des cellules saines et travaillons notamment à la création d'assembloïdes pour les deux types de CMT les plus courants, CMT1A et CMT2A.

Ce modèle permettra une compréhension plus approfondie du processus de myélinisation en 3D et de la dynamique entre neurone et muscle. Cette caractérisation détaillée dans des contextes sains et pathologiques sera inestimable, non seulement pour développer des thérapies pour la CMT, mais également pour améliorer notre compréhension des processus biologiques.

2024-2025-06 ex æquo : Etude de la perte de la plasticité métabolique des astrocytes dans la sclérose latérale amyotrophique

Promoteur : Emmanuel HERMANS

Projet inter universitaire : UCLouvain - ULiège

Budget : 10.000 EUR (payé)

La sclérose latérale amyotrophique (maladie de Charcot) est caractérisée par un dysfonctionnement métabolique généralisé qui s'opère bien entendu dans les muscles, mais qui concerne aussi le système nerveux central. C'est d'ailleurs l'atteinte nerveuse qui déclenche la perte du contrôle de la motricité et l'affaiblissement moteur progressif. 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 contribuent au bon fonctionnement des neurones dans toutes les circonstances et dans ce contexte, elles montrent une formidable capacité d'adaptation aux conditions environnementales (par exemple lors d'une diminution de l'apport de glucose, ou lors de processus inflammatoires). Dans des conditions délétères, les astrocytes modifient leur activité afin de protéger les neurones et éviter qu'ils ne soient eux-mêmes affectés. Notre hypothèse est que chez les patients développant la sclérose latérale amyotrophique, les astrocytes perdent leur capacité à s'adapter aux variations de l'environnement et ce faisant, ils ne parviennent plus à protéger les neurones qui se voient dès lors exposés à des dommages répétés.

Les travaux envisagés dans ce nouveau projet visent à exploiter des technologies analytiques de pointes (par résonance magnétique nucléaire) pour caractériser qualitativement et quantitativement l'ensemble des changements chimiques et biochimiques qui s'opèrent au niveau d'astrocytes exposées à divers stress. Les cellules seront isolées au départ d'animaux sains ou issues d'une lignée de souris développant la maladie. Ce travail de profilage complet au niveau moléculaire devrait nous livrer une signature biochimique de la maladie au niveau de ces cellules. La collecte de telles données est essentielle pour entreprendre des travaux ciblés visant à comprendre les mécanismes sous-jacents à la maladie et d'ainsi envisager le développement d'approches thérapeutiques novatrices de cette maladie neuromusculaire.

2024-2025/8 : Sirtuin 1 as a key regulator of the myogenic program: impact of SIRT1 neddylation in FSHD?

Promoteur : Anne-Emilie Declèves
Université de Mons

Budget : 10.000 EUR (payé)

La dystrophie facio-scapulo-humérale (FSHD) est une myopathie d'origine génétique qui est actuellement 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 sein des laboratoires de Biochimie Métabolique et Moléculaire (LMMB) et de Physiologie et Réadaptation Respiratoire (PhRR) de l'UMONS 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.

Ce projet porte sur le rôle de la Sirtuin 1 (SIRT1) dans les altérations musculaires associées à la FSHD. Cette histone désacétylase joue un rôle crucial dans la régulation de l'expression des gènes ainsi que dans le métabolisme énergétique. Récemment, son rôle dans le processus de différenciation des cellules musculaires a été mis en évidence. De manière intéressante, ce processus est connu pour être altéré dans la FSHD. De plus, nos données préliminaires suggèrent que l'induction de DUX4 modifie le niveau d'expression génique de SIRT1, ainsi que sa localisation au sein des cellules musculaires. Ces modifications sont susceptibles de modifier l'abondance et l'activité de cette enzyme ce qui pourrait entraîner des conséquences néfastes pour le muscle et son processus de régénération. Notre projet vise à mieux comprendre le lien entre DUX4 et la SIRT1 ainsi que les conséquences de cet axe d'une part sur le processus de différenciation des cellules musculaires, et d'autre part sur les lésions musculaires induites par DUX4. Pour ce faire, nous utiliserons des modèles expérimentaux mimant la pathologie et disponibles à l'UMONS. En renforçant nos connaissances sur le rôle de SIRT1 dans la FSHD, nous espérons ouvrir de nouvelles pistes dans la conception d'approches thérapeutiques.

2024-2025/09 ex æquo : Investigation of molecular disease mechanisms in a novel demyelinating peripheral neuropathy subtype

Promoteur : Ayse Candayan
VIB-UAntwerp Center for Molecular Neurology

Budget : 10.000 EUR (sera payé en 2026)

La maladie de Charcot-Marie-Tooth (CMT) est la maladie génétique la plus courante affectant le système nerveux périphérique. Cette pathologie survient lorsque des gènes nécessaires à la santé et au bon fonctionnement des neurones, ou de leurs cellules de soutien, sont perturbés. Notre groupe de recherche a récemment identifié et caractérisé un nouveau gène qui, lorsqu'il est muté, provoque une forme spécifique de CMT connue sous le nom de type démyélinisant. Ce dernier est caractérisé par un endommagement de la couche protectrice autour des nerfs appelée myéline. Ce gène nouvellement identifié produit une protéine qui ne fonctionne que dans un grand complexe protéique avec d'autres protéines. Fait intéressant, l'une des autres sous-unités de ce complexe protéique est produite par un gène déjà connu pour provoquer le même sous-type de CMT. Étant donné que ces deux gènes font partie de la même machinerie moléculaire, nous présumons qu'ils causent la maladie de manière similaire et que nous pouvons identifier le mécanisme moléculaire de la maladie en étudiant ces deux gènes ensemble. Dans ce projet, en utilisant des techniques avancées de séquençage d'ARN sur des cellules de patients portant ces mutations particulières, nous étudierons comment les modifications de ces gènes conduisent au développement de la maladie au niveau moléculaire. Ainsi, nous espérons acquérir des connaissances approfondies qui mèneront éventuellement à un meilleur diagnostic et à un traitement amélioré pour les personnes atteintes de CMT démyélinisante.

2024-2025-09 ex æquo Les mimiques de l'adiponectine : un espoir prometteur pour traiter la myopathie de Duchenne

Promoteur : Abou-Samra Michel
UC Louvain

Budget : 10.000 EUR (payé)

La dystrophie musculaire de Duchenne (DMD) est une maladie génétique rare et incurable qui affecte 1 garçon sur 5000. Alors que la déficience en dystrophine en est la cause primaire, la réponse inflammatoire y joue un rôle aggravant. Malgré les progrès récents, les traitements actuels, tels que les corticoïdes, n'offrent qu'un soulagement partiel, accompagnés d'effets secondaires importants.

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, anti-inflammatoires et pro-myogéniques. 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.

Nous explorons aujourd'hui une nouvelle voie thérapeutique : les "mimétiques de l'adiponectine", comme ALY688. ALY688, un composé innovant, imite les bienfaits de l'ApN tout en étant facile à produire et à administrer. Notre dernière étude a démontré que l'ALY688 peut réduire l'inflammation et la fibrose, renforcer les membranes musculaires, et améliorer la régénération des fibres endommagées chez des modèles murins de DMD.

L'objectif actuel est d'associer ce traitement à une thérapie génique qui vise à restaurer la dystrophine dans les muscles. En combinant ces deux approches, nous espérons maximiser les bénéfices de chaque méthode, tout en réduisant les doses nécessaires de thérapie génique. Cela pourrait surmonter des obstacles majeurs, comme la perte rapide des effets thérapeutiques et les défis liés à la production de vecteurs viraux.

Nous croyons que les effets bénéfiques et protecteurs d'un traitement mimétique de l'ApN sur les muscles squelettiques et cardiaques dystrophiques amélioreront considérablement la thérapie génique DMD à base de micro-dystrophine. Ce projet représente ainsi un pas important vers des traitements plus efficaces et durables pour les patients atteints de DMD, offrant l'espoir d'améliorer considérablement leur qualité et leur espérance de vie.

2024-2025/11 : Identification des défauts moléculaires comme cibles thérapeutiques potentielles dans des modèles cellulaires dérivés de patients atteints de maladies associées à SPTAN1

Promoteur : Dr. Biljana Ermanoska
VIB-UAntwerp Center for Molecular Neurology

Budget : 10.000 EUR (payé)

Le cytosquelette est le cadre structurel qui fournit un soutien mécanique, sert de centre organisationnel et construit des pistes pour le transport d'autres molécules et compartiments subcellulaires dans toutes les cellules. Il est crucial pour le développement et le maintien des neurones, donc les défauts dans les molécules du cytosquelette sont associés à un large éventail de troubles neurologiques humains. Actuellement, plus de soixante mutations dans le gène codant pour la protéine cytosquelettique non érythroïde, l' α -spectrine (SPTAN1), ont été identifiées dans des conditions telles que les encéphalopathies développementales et épileptiques, la neuropathie motrice héréditaire, la paraplégie spastique et l'ataxie. Cependant, les mécanismes sous-jacents précis de ces troubles restent largement inconnus. Une possibilité encore peu étudiée est que les mitochondries, ces producteurs d'énergie mobiles dans nos cellules, soient défectueuses dans les cellules mutantes SPTAN1.

Ces défauts suspects pourraient maintenir des mitochondries endommagées et non saines en circulation dans les cellules, alors qu'elles devraient en réalité être éliminées pour éviter de nuire aux cellules. Dans la proposition actuelle, nous suggérons de tester ce type de défaut de suppression mitochondriale dans des cellules dérivées de biopsies cutanées de patients atteints d'α-spectrinopathies. Les connaissances mécanistiques acquises grâce à cette recherche seront utilisées pour tester un traitement pharmacologique potentiel ciblant ce défaut cellulaire spécifique et pour élaborer une stratégie thérapeutique pour les patients atteints d'α-spectrinopathie.

2024-2025/12 ex æquo : Exploring plasma lipid composition in Charcot-Marie-tooth type 1A patients in relation to disease severity.

Promoteur : Alessio Silva, Ludo Van de Bosh
KU Leuven

Budget : 10.000 EUR (payé)

La neuropathie périphérique est un trouble qui survient lorsque vos nerfs périphériques dysfonctionnent parce qu'ils sont endommagés. Cela peut entraîner des douleurs, des engourdissements, des picotements et une faiblesse, généralement dans les mains et les pieds. La maladie de Charcot-Marie-Tooth (CMT) est la neuropathie périphérique héréditaire la plus courante, affectant environ 1 personne sur 2500. La forme la plus fréquente est la CMT1A, causée par une duplication affectant le gène PMP22. PMP22, parmi ses autres fonctions, régule le transport du cholestérol et l'organisation des lipides sur la membrane cellulaire. La mutation du PMP22 endommage les cellules de Schwann, qui normalement protègent les neurones périphériques. Les patients atteints de CMT1A peuvent présenter des niveaux de PMP22 légèrement inférieurs ou normaux par rapport aux individus en bonne santé, et les niveaux de PMP22 ne sont pas corrélés avec la gravité de la maladie.

Par conséquent, dans ce projet, je vais tester l'hypothèse d'une corrélation entre les niveaux de lipides sanguins et la gravité de la maladie. Nous comparerons ensuite ces valeurs avec celles obtenues auprès de sujets témoins sains. Ce projet vise à mettre en évidence et à comprendre la contribution du métabolisme des lipides à la neurodégénérescence. Les résultats aideront également à déterminer le potentiel des lipides comme nouvelle approche thérapeutique pour les patients atteints de CMT. De plus, les avantages de ces découvertes pourraient s'étendre à d'autres neuropathies périphériques où le métabolisme des lipides est altéré.

2024-2025/12 ex æquo : Metabolic Monitoring in YARS1 CMT: A Detailed Study of Mitochondrial Dysfunction Using iPSC-Derived Motor Neurons

Promoteur : Akram Khanghahi
VIB-UAntwerp Center for Molecular Neurology

Budget : 10.000 EUR (payé)

La maladie de Charcot-Marie-Tooth (CMT) est un trouble neuromusculaire progressif qui affecte les nerfs périphériques, entraînant une faiblesse musculaire et des troubles sensoriels. Les mutations du gène YARS1 présentent des défis uniques, mais les mécanismes précis par lesquels elles contribuent à la maladie, notamment leur impact potentiel sur la fonction mitochondriale, restent encore mal compris.

Notre recherche vise à élucider ces mécanismes en développant une plateforme innovante pour l'étude des phénotypes de la maladie. Nous générons des neurones moteurs à partir de cellules souches pluripotentes induites (iPSCs) de patients, y compris ceux porteurs de mutations YARS1 et leurs contrôles corrigés. Grâce à une surveillance métabolique avancée, nous examinerons comment ces mutations peuvent perturber la fonction mitochondriale et le métabolisme cellulaire. Ce projet aspire à approfondir notre compréhension de la CMT liée aux mutations YARS1, ouvrant ainsi la voie à des thérapies ciblées qui pourraient améliorer la qualité de vie des personnes touchées.

2024-2025/12 ex æquo : Novel Circulating Biomarker Candidates for DUX4-Induced Toxicity in FSHD?

Promoteur : Frédérique Coppée, Ph.D, Agrégée de la faculté
UMons

Budget : 10.000 EUR (sera payé en 2026)

La Dystrophie Facio-Scapulo-Humérale (FSHD) est l'une des maladies neuromusculaires les plus fréquentes. Cette pathologie est causée par l'expression éphémère du facteur de transcription DoUble homeobox4 (DUX4). Son expression aberrante dans les cellules musculaires, dérégule un grand nombre de gènes cibles. Notre équipe a de plus identifié de nombreuses protéines partenaires avec lesquelles DUX4 interagit. Malgré les avancées dans la compréhension de la pathologie et des essais cliniques (en cours), aucun traitement curatif n'est disponible à ce jour et il n'existe pas de biomarqueur non invasif permettant d'évaluer la sévérité de la maladie au cours du temps.

L'identification de biomarqueurs fiables et circulants constitue donc une étape clé pour améliorer le diagnostic de la FSHD, le suivi de sa progression et l'évaluation des bénéfices thérapeutiques des essais cliniques. Cependant, l'hétérogénéité des

symptômes entre les patients rend cette tâche particulièrement complexe. Récemment, une collaboration internationale nous a permis d'identifier les partenaires protéiques majeurs de DUX4. De plus, notre équipe a obtenu des résultats suggérant que DUX4 induit l'hyperactivité d'une de ces protéines permettant la génération de molécules spécifiques, qui peuvent se retrouver dans la circulation sanguine. Notre étude vise à confirmer ces données préliminaires prometteuses et propose, si elle est concluante, de détecter ces molécules dans le sang de patients atteints de FSHD.

Notre objectif est donc de définir de nouveaux biomarqueurs sanguins associés à l'expression aberrante de DUX4, mais aussi de mettre en évidence de nouvelles voies moléculaires dont la perturbation persiste, contrairement à l'expression éphémère de DUX4. Ces connaissances permettront ainsi de tester de nouvelles stratégies thérapeutiques rationnelles, basées sur l'impact fonctionnel de l'interaction DUX4 avec des protéines spécifiques.

2024-2025/15 : Unraveling the Role of SMN in Nucleolar Homeostasis and Implications for Spinal Muscular Atrophy

Promoteur : Dr Denis MOTTET
Université de Liège

Budget : 10.000 EUR (payé)

L'amyotrophie spinale (Spinal Muscular Atrophy ou SMA en anglais) est une maladie neuromusculaire autosomique récessive qui affecte les nerfs et les muscles. Elle se caractérise par la dégénérescence des motoneurones de la moelle épinière. La perte de ces motoneurones empêche les muscles de recevoir les signaux et engendre une atrophie musculaire progressive et débilite. Il s'agit de la cause la plus fréquente de maladie mortelle héréditaire chez l'enfant, entraînant généralement la mort au cours de la première année de vie. La SMA est une maladie qui touche des personnes dans le monde entier, avec une incidence de 1:6000 à 1:10000 dans la population générale. Les enfants atteints de SMA présentent des difficultés pour ramper, marcher, respirer et avaler.

La SMA est causée par des mutations du gène SMN1, qui code pour la protéine Survival of Motor Neuron (SMN). SMN est une protéine ubiquitaire qui exerce de multiples fonctions

dans la cellule. Dans le noyau des cellules, le nucléole est un compartiment crucial dédié à la formation des ribosomes, les usines qui assurent la production des protéines. Ce nucléole est une structure hautement organisée qui peut être modifiée par des agents qui endommagent l'ADN, tels que les rayons ultraviolets, la fumée de cigarettes, divers polluants etc. Des récentes recherches de notre laboratoire ont montré que la protéine SMN est cruciale pour restaurer la structure du nucléole après un stress cellulaire. Dès lors, dans des cellules de patients SMA qui n'expriment plus la protéine SMN, la structure du nucléole n'est pas rétablie.

La mise en évidence de cette nouvelle fonction de SMN nous amène à l'hypothèse que dans les cellules et les motoneurones des patients atteints de SMA, un stress cellulaire engendrait des perturbations progressives et durables du nucléole; altérant profondément la biogenèse des ribosomes et entraînant un dérèglement de la production protéique. Ce défaut contribuerait au phénotype neurodégénératif des motoneurones des patients atteints de SMA. Caractériser cette hypothèse de travail est l'objectif global de ce projet. Si celle-ci s'avère correct, les applications qui émergeront de notre projet pourraient avoir un impact direct sur la vie et le bien-être des patients atteints de SMA, à qui il pourrait être conseillé de prévenir les dommages délétères causant un stress cellulaire pour éviter une réorganisation du nucléole qui affecterait la bonne production de protéines dans leurs cellules.

2024-2025/16 ex æquo : UNTANGLING THE DIVERSITY OF microRNA-DRIVEN GENE REGULATIONS UNDERLYING THE INFLAMMATORY MYOPATHIES

DÉCOUVERTE DES RÉGULATIONS GÉNÉTIQUES DIVERSES MENÉES PAR LES microARN DANS LES MYOPATHIES INFLAMMATOIRES

Promoteur : Boel DE PAEPE
Université de Gent

Budget : 10.000 EUR (payé)

Le comité Nobel a reconnu 2024 comme étant l'année du microARN en attribuant le prix de physiologie et de médecine à des scientifiques qui ont découvert ces importants régulateurs de l'expression des gènes. Ces molécules jouent un rôle essentiel pour notre santé, et leur dérèglement est lié à des troubles neuromusculaires et à l'auto-immunité.

L'implication des microARN dans les différents sous-types de myopathies inflammatoires est cependant encore largement méconnue. Les études sont encore peu nombreuses, et les perspectives sont entravées par la rareté et la diversité, ainsi que par le manque de consensus sur les critères de sous-classification des patients.

Ce projet prévoit la détermination des profils de microARN de patients bien caractérisés ayant un diagnostic de myosite à inclusions sporadique (IBM) ou de myosite nécrosante auto-immune (MNAI), en mettant l'accent sur les microARN impliqués dans l'autophagie. Par ailleurs, les deux sous-groupes se présentent par des troubles de ce système de réparation du matériel cellulaire endommagé. Le modèle myopathologique de l'autophagie est cependant très différent entre ces deux sous-groupes: alors que l'IBM se caractérise par la formation de vacuoles dans les fibres musculaires et l'accumulation de protéines malformées qui ne peuvent pas être réparées, ces changements ne sont pas observés dans le tissu musculaire de MNAI. Néanmoins, les marqueurs d'autophagie augmentent dans les tissus musculaires des deux groupes. Dans ce projet, les modèles des microARN circulants seront

déterminés dans des échantillons de sérum de patients atteints d'IBM et de MNAI bien caractérisés ainsi que dans des patients atteints de dystrophies musculaires génétiques. Ces modèles seront ensuite associés à l'expression d'autres facteurs clés de régulation et aux caractéristiques myopathologiques des biopsies musculaires de patients. Ce projet permettra de mieux comprendre les caractéristiques spécifiques du dysfonctionnement de l'autophagie dans l'IBM et le MNAI d'une part, et les différences et similitudes avec

l'inflammation secondaire qui caractérise les dystrophies musculaires d'autre part. Ce projet s'inscrit dans la stratégie globale de recherche visant à élucider les mécanismes pathologiques des maladies musculaires auto-immunes et héréditaires avec pour objectifs centraux l'innovation des méthodes de diagnostic et le développement de futures thérapies innovantes. Concrètement, les microARN circulants peuvent être développés en tant que biomarqueurs adaptés aux patients pour le diagnostic des sous-types de myopathie inflammatoire, et potentiellement pour identifier des protéines pouvant servir de nouvelles cibles thérapeutiques.

2024-2025/16 ex æquo : Guided Understanding and Involvement in Decision-making and communication Engagement in ALS.

Promoteur : Naomi Van de Moortele, neuropsychologist, Université Gent

Budget : 10.000 EUR (payé)

La sclérose latérale amyotrophique (SLA) est une pathologie neurodégénérative incurable et rapidement progressive des neurones moteurs centraux et périphériques. De plus, jusqu'à 50 % des personnes atteintes de SLA (pSLA) développent des troubles cognitifs, allant de troubles cognitifs légers (TCL) à des dégénérescences fronto-temporales (DFT). Ces troubles peuvent entraîner des changements de comportement, des symptômes linguistiques, cognitifs et/ou émotionnels qui, à leur tour, ont une incidence négative sur l'observance thérapeutique et le pronostic des pSLA ainsi que sur le bien-être émotionnel des aidants proches. En raison de la progression rapide de la maladie et de la présence de symptômes physiques, mentaux et existentiels durant tout le suivi de la maladie, l'Association européenne de soins palliatifs (EAPC) a recommandé d'intégrer les soins palliatifs, dont la planification anticipée des soins, dans les soins SLA standard. La planification anticipée des soins est un processus de communication dynamique dans lequel les espoirs, les attentes et les objectifs de soins sont discutés entre les prestataires de soins, les patients et leurs aidants proches. En plus des fonctions cognitives et sociales comme la reconnaissance, le traitement et l'interprétation des informations sociales, il faut également être capable d'adopter un comportement orienté objectif (planifier et réguler), de retenir l'attention et d'utiliser des informations de manière flexible pour anticiper les changements afin de participer activement à ce processus de communication.

Cette étude a pour but d'identifier l'interdépendance complexe de symptômes physiques et de fonctions neurocognitives comme barrière et déclencheur pour la planification anticipée des soins durant tout le suivi de la maladie. En outre, nous voulons interroger sur l'évolution des attentes, des besoins et des expériences sur la planification anticipée des soins, du point de vue des pSLA, des aidants proches et des prestataires de soins. À l'aide d'un concept de recherche observationnel, longitudinal et mixte, nous espérons pouvoir formuler des recommandations pour mieux coordonner l'évolution des attentes, des besoins et des expériences sur la planification anticipée des soins des pSLA, des aidants proches et des prestataires de soins professionnels afin d'optimiser la qualité expérimentée des soins (dispensés) aux pSLA.

2024-2025-18 Définir le rôle des nouveaux traceurs nucléaires et de l'inflammation afin d'évoluer vers la médecine de précision dans la sclérose latérale amyotrophique

Promoteur : Dr. Sarah Herdewyn, MD, PhD
Ghent University and Ghent University Hospital
Neuromuscular Reference Center & Department of Neurology

Budget : 10.000 EUR (payé)

La sclérose latérale amyotrophique (SLA) est une maladie neurodégénérative qui est actuellement intraitable et qui entraîne en moyenne la mort dans les trois ans qui suivent son apparition. Elle touche les neurones moteurs du cerveau et de la moelle épinière, entraînant une paralysie progressive, des troubles de la déglutition et de la parole et/ou une dyspnée (en raison de la faiblesse des muscles respiratoires). La pathogénie est loin d'être bien comprise, mais l'inflammation joue probablement un rôle. La maladie est hétérogène, ce qui explique probablement pourquoi de nombreux essais thérapeutiques sur la SLA ont échoué. C'est pourquoi il est crucial d'avoir une meilleure compréhension des mécanismes individuels de la maladie et des biomarqueurs à cet effet.

Dans cette étude, nous cherchons à mieux comprendre ce phénomène en explorant deux traceurs pour l'imagerie nucléaire: le traceur de l'inflammation (du système nerveux central) [18F]DPA714 et le traceur tau [18F]PI2620. En étudiant ces traceurs au moment du diagnostic et après 6 à 12 mois de suivi dans différents phénotypes de SLA, nous serons capables de déterminer leur utilité en tant que traces diagnostiques ou pronostiques. Nous combinerions cela avec une mesure des niveaux tau dans le liquide céphalo-rachidien des patients atteints de SLA, ainsi qu'une analyse pour examiner (l'évolution) des marqueurs inflammatoires durant le suivi longitudinal. Et ce, parce qu'il existe des preuves d'un changement des cellules inflammatoires dans le système nerveux d'un état anti-inflammatoire à un état pro-inflammatoire au cours de la SLA. Cependant, le timing n'est pas connu, ce qui complique la conception d'étude pour des traitements anti-inflammatoires. Nous utiliserons ce projet (préliminaire) pour décider si une étude multicentrique est faisable ou souhaitable.

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