Fondation Charcot Stichting
Recherche fondamentale et clinique en Sclérose en Plaques

Lauréats du Fonds Charcot 2018

Prof. Dr. Geert van Loo
Prof. Dr. Mohamed Lamkanfi

Inflammation Research Center (IRC)
VIB/UGent
60 000 € / 2 ans

Neuro-Inflammation

Activation de l'inflammasome de la microglie dans la pathologie de la SEP

Les cellules microgliales sont les phagocytes mononuclées résidents du système nerveux central (SNC) et elles jouent un rôle fonctionnel à la fois dans la défense immunitaire et l'intégrité du SNC. Ces cellules peuvent toutefois également acquérir un phénotype pro-inflammatoire nuisible qui contribue activement à la chronicité des maladies inflammatoires du cerveau, y compris la sclérose en plaques (SEP). En conséquence, inhiber le statut pro-inflammatoire de la microglie peut supprimer le développement de la maladie et contribuer à traiter la SEP. Cependant, pour y parvenir, une meilleure connaissance des mécanismes moléculaires contrôlant l'activation de la microglie est absolument nécessaire. L'un des mécanismes de contrôle crucial des réactions inflammatoires est l'activation des inflammasomes, complexes multiprotéiques cytosoliques responsables de la production des cytokines inflammatoires interleukine-1b (IL-1b) et IL-18, et du déclenchement de la pyroptose, une forme lytique de mort cellulaire provoquant des réactions inflammatoires. Bien que l'activation des inflammasomes ait été impliquée dans de nombreux processus infectieux, immunitaires et inflammatoires, on ne sait que très peu de choses sur leur contribution spécifique à l'inflammation du SNC et à la pathologie de la SEP. Notre projet a pour objet de contribuer à une meilleure compréhension du rôle spécifique des inflammasomes et de leur régulation dans la microglie en cas de SEP.

« Étude de l'activation locale des inflammasomes dans la microglie, dans le cadre de la pathologie de la sclérose en plaques »

L'inflammation chronique contribue à l'apparition de diverses maladies, notamment la sclérose en plaques (SEP), la maladie inflammatoire la plus courante du système nerveux central (SNC). Notre recherche vise à mieux comprendre le rôle de la microglie, un type particulier de cellules cérébrales, dans l'inflammation du SNC et la pathologie de la SEP. Les microglies sont impliquées dans l'activation de ce qui est appelé les « inflammasomes », complexes protéiques cellulaires responsables de la production d'importants médiateurs de l'inflammation dans le cerveau.
En étudiant les mécanismes moléculaires de l'activation des inflammasomes dans la microglie, nous espérons approfondir notre connaissance de la SEP, ce qui pourrait contribuer au développement de meilleures thérapies.

Prof. Dr. Peter Ponsaerts
Dr. Debbie Le Blon

Laboratory of Experimental Hematology
Vaccine and Infectious Disease Institute
UAntwerpen
30 000 € **/ 2 ans**

Neuro-Inflammation

Application d'organoïdes cérébraux humains 3D afin d'évaluer la capacité de l'interleukine 13 à bloquer les réponses immunitaires néfastes de la microglie et des macrophages

La sclérose en plaques (SEP) est considérée comme une maladie auto-immune chronique du système nerveux central (SNC), où l'infiltration de cellules mononucléées constitue un facteur majeur de démyélinisation, de gliose, de lésions axonales et de perte de fonction neuronale. Nous avons mené des recherches pendant ces 6 dernières années pour comprendre si une modulation immunitaire par l'interleukine (IL) 13 pouvait ralentir la progression de la maladie. Alors que nos études précliniques menées sur le modèle murin d'inflammation/démyélinisation induite par la cuprizone (un produit toxique pour la myéline) ont apporté des résultats à l'appui de cette hypothèse, nous ne savons pas si la microglie humaine et les macrophages sont également sensibles à l'IL13 dans le cadre d'une SEP pro-inflammatoire. En utilisant des modèles de culture cellulaire 3D dérivés de cellules souches pluripotentes d'origine humaine, nous cherchons à fournir une justification préclinique supplémentaire pour l'utilisation de l'IL13 comme nouvelle approche thérapeutique dans la SEP à un stade avancé.

« Application d'organoïdes cérébraux humains 3D afin d'évaluer la capacité de l'interleukine 13 à bloquer des réponses immunitaires néfastes de la microglie et des macrophages dans un environnement de type SEP. »

La sclérose en plaques (SEP) est une maladie auto-immune chronique du système nerveux central dans laquelle la perte de myéline, qui au final entraîne une neurodégénérescence, est causée par l'infiltration de diverses cellules immunitaires. La réaction immunitaire de première ligne comprend la microglie, provenant du cerveau lui-même, et les macrophages issus du sang. Au cours des 6 dernières années, nous avons étudié la modulation immunitaire de la microglie et/ou des macrophages par une cytokine, l'interleukine 13 (IL13), pour savoir si elle pouvait avoir un effet sur la progression de la maladie. Nos études précliniques sur un modèle de SEP chez la souris ont démontré que la production locale d'IL13 pouvait entraîner une réduction de la perte de myéline et des cellules productrices de myéline. La prochaine étape consiste à déterminer l'efficacité de l'IL13 sur le tissu cérébral humain cultivé à partir de cellules souches en laboratoire.

Prof. Dr. Niels Hellings
Prof. Dr. Anitha Ethirajan
Prof. Dr. Tanja Junkers

UHasselt
BIOMED & Imo-Imomec
25 000 €

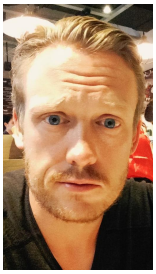
Image et Nanoparticules

L'utilisation de nanoparticules ciblées pour mesurer par bio-imagerie l'évolution de la sclérose en plaques progressive

Alors que des recherches approfondies ont été menées sur les mécanismes de la SEP, l'étiologie exacte de cette maladie demeure mal comprise. L'accessibilité limitée causée par la présence d'une barrière protectrice, appelée barrière hémato-encéphalique (BHE), constitue un obstacle à l'étude du SNC enflammé chez les patients. Cette barrière agit comme un bouclier neuroprotecteur en bloquant les substances étrangères, y compris les traceurs d'imagerie qui pourraient contribuer à visualiser les processus liés à la maladie pour mieux la surveiller. Dans ce projet, des traceurs fonctionnels et ciblés sont développés pour permettre l'étude de l'activité de la maladie au-delà de la BHE. En cas de succès, ils contribueront à une compréhension meilleure et plus précise de la SEP progressive et faciliteront ainsi l'évaluation des traitements pour cette sous-population de patients en manque de traitements efficaces.

« Des nanoparticules ciblées nous aideront à explorer les processus pathologiques du cerveau enflammé chez les patients atteints d'une SEP progressive et à favoriser le développement de nouveaux traitements pour ces patients. »

Aujourd'hui, de nombreuses options de traitement sont disponibles pour les patients souffrant de SEP. Ces médicaments sont capables de ralentir la maladie, mais pas de la guérir. Lorsque les patients passent dans la phase progressive, les traitements ne sont plus efficaces et le pronostic est incertain. Des observations approfondies des mécanismes de la SEP progressive sont nécessaires pour fournir des solutions thérapeutiques. Dans le cadre de ce projet, des nanoparticules ciblées sont spécialement conçues pour pénétrer dans le cerveau enflammé pendant la phase progressive de la maladie, nous permettant de visualiser le processus de la maladie. Sur base de ces observations, de nouvelles stratégies thérapeutiques pourraient être développées pour cette population de patients en manque de traitements efficaces.



Prof. Dr. Jerome Hendriks
Dr. Jeroen Bogie

UHasselt
BIOMED
39 000 € / 2 ans

Neuro-Inflammation

Métabolisme des acides gras dans le contrôle du phénotype des phagocytes spumeux dans la sclérose en plaques

La sclérose en plaques (SEP) est une maladie auto-immune neurodégénérative du système nerveux central dans laquelle les phagocytes jouent un rôle crucial. Les phagocytes contenant des débris de myéline (« phagocytes spumeux ») constituent le type cellulaire le plus abondant dans les lésions liées à la SEP et représentent un phénotype transitoire de cicatrisation. À ce jour, les inducteurs et les modulateurs de ce phénotype restent mal compris. Nos données récentes indiquent que l'accumulation prolongée de myéline intracellulaire perturbe le phénotype de cicatrisation des lésions par les phagocytes contenant de la myéline. Elles montrent également qu'une enzyme impliquée dans le métabolisme des acides gras sous-tend ce changement de phénotype inflammatoire. Fait important, les animaux dépourvus de cette enzyme témoignent d'une réduction de la neuro-inflammation et

d'une amélioration de la réparation du SNC dans des modèles *in vivo*. Dans cette étude, nous validons et développons le rôle moteur de cette enzyme dans le phénotype des phagocytes chez les patients atteints de SEP.

« Le métabolisme des lipides joue un rôle clé au niveau des propriétés néfastes des macrophages dans les lésions de sclérose en plaques »

Les lésions propres à la sclérose en plaques (SEP) sont caractérisées par une infiltration excessive de cellules immunitaires, telles que les macrophages. À ce jour, il demeure difficile de connaître l'impact de ces cellules sur l'apparition et la progression des lésions de SEP. Alors que certaines études indiquent qu'elles en sont responsables, d'autres études ont mis en évidence des caractéristiques protectrices des macrophages. Nos résultats récents indiquent que les lipides jouent un rôle clé dans la modulation du rôle des macrophages dans les lésions de la SEP. Dans cette étude, nous cherchons à savoir si les patients atteints de SEP, à différents stades de la maladie, montrent des changements dans le contenu en lipides des macrophages cérébraux. Enfin, nos observations peuvent expliquer la progression de la maladie et conduire à la mise au point de thérapies nouvelles.

Dr. Bieke Broux
UHasselt
BIOMED
30 000 €

et

Prof. Dr. Georges Leclercq
Universiteit Gent
30 000 €

Immunogénétique

Cellules lymphoïdes innées dans la sclérose en plaques : implications des variantes génétiques de susceptibilité

Les cellules lymphoïdes innées (CLI) sont un sous-ensemble récemment décrit de lymphocytes ayant des propriétés innées et pouvant être subdivisées en CLI cytotoxiques et en CLI « auxiliaires ». Les CLI ont été bien décrites dans les maladies où la fonction des barrières physiologiques est perturbée, comme dans les maladies inflammatoires de l'intestin et de la peau. Dans la sclérose en plaques (SEP), la barrière hémato-encéphalique qui limite normalement l'infiltration des cellules immunitaires dans le parenchyme cérébral, est devenue plus perméable. Compte tenu du dysfonctionnement de cette barrière, de l'implication des CLI dans des maladies liées aux perturbations d'autres barrières physiologiques, et des facteurs de susceptibilité génétique des patients atteints de SEP, nous émettons l'hypothèse que le nombre et la distribution des sous-populations de CLI sont altérés chez les patients atteints de SEP, et que ceci est associé à la présence de variantes génétiques liées à la SEP.

« Nous émettons l'hypothèse que le nombre et la distribution de sous-ensembles des cellules lymphoïdes innées sont modifiés chez les patients atteints de SEP, et que ceci est associé à la présence de variantes génétiques de susceptibilité. »

L'un des premiers événements caractéristiques du développement de la sclérose en plaques (SEP) est la pénétration de cellules immunitaires du sang dans le cerveau, provoquant ainsi une inflammation et des lésions tissulaires. Chez les individus en bonne santé, les cellules immunitaires demeurent hors du

cerveau grâce à la barrière hémato-encéphalique. L'altération de cette barrière est donc une étape importante mais insuffisamment définie dans la SEP. Le rôle joué par un certain type de cellules immunitaires, les cellules lymphoïdes innées (CLI), a été décrit dans le cadre d'autres maladies présentant un dysfonctionnement des barrières physiologiques, comme les maladies inflammatoires de l'intestin et de la peau. Ce projet novateur et potentiellement pertinent sur le plan thérapeutique, tentera d'expliquer le rôle que jouent les CLI dans la SEP.

Prof. Dr. Vincent van Pesch
Mme. Océane Perdaens
Mme. Ahn Dang
Mme. Zakia Nasr
Mr. Ludovic D'auria

UCL
Unit of Neurochemistry
Institute of Neuroscience
Cliniques Universitaires Saint-Luc
30 000 € / 2 ans

Neuro-Immunologie

Le rôle neuro-inflammatoire des micro-ARN dans les vésicules extracellulaires : biomarqueurs et outils thérapeutiques dans la sclérose en plaques

Le défi à relever dans la conception de traitements plus efficaces pour la sclérose en plaques (SEP) réside dans sa pathogenèse complexe et encore mal comprise. Il est donc important de caractériser de nouvelles molécules bioactives qui pourraient jouer un rôle dans les aspects inflammatoires ou neurodégénératifs de la maladie. La communication de cellule à cellule peut se produire à travers des exosomes contenant des micro-ARN. Les micro-ARN sont du matériel génétique non codant, capable de réguler des centaines de gènes. Plusieurs micro-ARN ont été associés à la SEP, mais leur source cellulaire et leur activité biologique demeurent pour la plupart non caractérisées. Le but de ce projet innovant est de caractériser, à la fois en termes de phénotype et de fonction, les effets de la combinaison de miARN et de vésicules extracellulaires sur la dysrégulation immunitaire dans la SEP, conduisant à la découverte de nouvelles voies de signalisation et de cibles thérapeutiques.

« Ce projet vise à étudier l'implication des vésicules extracellulaires circulantes et des micro-ARN dans la neuro-inflammation, à déchiffrer la pathogenèse de la SEP et à élaborer de nouvelles stratégies thérapeutiques. »

La pathogenèse de la sclérose en plaques (SEP), une maladie du système nerveux central à médiation immunitaire, demeure mal comprise. Notre recherche vise à étudier des régulateurs biologiques récemment découverts, les micro-ARN, qui circulent dans les fluides corporels au sein de structures lipidiques sphériques appelées exosomes. Nous avons l'intention d'étudier le profil d'expression des micro-ARN, de caractériser leurs porteurs (exosomes) dans le liquide céphalo-rachidien et le sang des patients atteints de SEP. Nous tenterons de déterminer leur source cellulaire et nous étudierons la façon dont ils régulent la réponse inflammatoire durant la phase récurrente et progressive de la maladie. Cette approche pourrait permettre de découvrir de nouvelles voies biologiques impliquées dans la SEP et pourrait contribuer à identifier de nouvelles cibles thérapeutiques.

Prof. Dr. Nathalie Cools

UAntwerpen
VAXINFECTIO
Laboratorium voor Experimentele Hematologie
59 005 €

Immuno-Thérapie

Tolérance ciblée dans la sclérose en plaques : développement de lymphocytes T régulateurs exprimant des récepteurs transgéniques spécifiques de la protéine basique de la myéline

Les lymphocytes T régulateurs (Tregs) sont une sous-population de lymphocytes T qui modulent le système immunitaire, maintiennent la tolérance aux auto-antigènes et préviennent l'auto-immunité. Outre la suppression directe de l'activation immunitaire, les Tregs exercent leurs fonctions immunosuppressives indirectement via leur interaction avec les cellules présentatrices d'antigène (CPA), telles que les cellules dendritiques (CD). Des approches de thérapie cellulaire à base de Tregs sont testées en pratique clinique, et de nouvelles données indiquent que l'administration de Tregs spécifiques de l'antigène augmente substantiellement la puissance et la spécificité du traitement par Tregs. Par conséquent, nous visons ici à développer des Tregs exprimant un récepteur de cellules T transgénique (TCR) reconnaissant la protéine basique de la myéline (PBM). Nous prévoyons de renforcer l'interaction des Tregs avec des CD exprimant l'antigène de la PBM d'une manière dépendante du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH), contrôlant finalement l'auto-immunité.

« Rétablir la tolérance de soi au moyen de la thérapie cellulaire : pouvons-nous rééduquer le système immunitaire déréglé dans le cadre de la SEP par des lymphocytes T régulateurs ? »

L'utilisation de cellules souches ou de cellules immunitaires modifiées représente une thérapie attrayante et innovante qui prend actuellement de l'importance. À ce jour, les thérapies cellulaires sont également évaluées pour traiter les maladies auto-immunes telles que le diabète de type 1, la polyarthrite rhumatoïde et la sclérose en plaques (SEP). Les lymphocytes T régulateurs (également appelés Tregs) sont des cellules T qui jouent un rôle dans la régulation ou la suppression d'autres cellules du système immunitaire. Par conséquent, les Tregs permettent de cibler des cellules potentiellement impliquées dans l'initiation et la progression d'une maladie auto-immune. Dans le cadre du présent projet, nous visons à favoriser l'application clinique des Tregs dans l'auto-immunité. A cet effet, nous avons établi un protocole pour la génération de Tregs exprimant des récepteurs transgéniques spécifiques d'une protéine de la myéline, pouvant être appliqué à la SEP.

Dr. Tim Vanmierlo

Universiteit Hasselt
BIOMED

40 000 € / 2 ans

Projet subsidié par la Ligue Nationale Belge de la Sclérose en Plaques, asbl

Neurochimie

Stimuler les seconds messagers - une nouvelle approche pour stimuler la remyélinisation dans la sclérose en plaques

Même si les agents thérapeutiques contre la SEP actuellement disponibles sont fiables, en constante amélioration et très efficaces dans les premiers stades de la maladie, ils démontrent une efficacité limitée dans la prévention de la transition vers la phase progressive et ne sont plus efficaces au stade progressif. Au cours de ces phases chroniques, la remyélinisation endogène devient insuffisante, ce qui entraîne une aggravation progressive du handicap. Des travaux antérieurs ont montré que l'augmentation des seconds messagers (des molécules transformant un signal extracellulaire en une modification intracellulaire) améliore la remyélinisation et inverse le cours de l'invalidité chez un modèle animal de SEP. Cependant, des effets secondaires indésirables apparaissent. Dans le cadre de ce projet, nous étudions les cibles les plus efficaces pour induire la remyélinisation tout en évitant des effets secondaires excessifs. En raison de l'absence actuelle d'inhibiteurs spécifiques, nous appliquons un outil moléculaire innovant pour cibler des molécules spécifiques dans des cellules précurseurs d'oligodendrocytes.

« Dans le cadre de notre proposition de recherche, nous nous concentrons sur l'augmentation des seconds messagers dans les cellules précurseurs d'oligodendrocytes pour induire la maturation vers des oligodendrocytes produisant de la myéline et induisant une remyélinisation. »

Même si les agents thérapeutiques contre la SEP actuellement disponibles sont fiables, en constante amélioration et très efficaces dans les premiers stades de la maladie, ils démontrent une efficacité limitée dans la prévention de la transition vers la phase progressive et ne sont plus efficaces au stade progressif. Au cours de ces phases chroniques, les mécanismes de réparation endogènes deviennent insuffisants et provoquent une aggravation progressive de l'invalidité. C'est pourquoi nous étudions de nouvelles cibles, les seconds messagers, en vue d'induire une réparation dans la SEP progressive. Dans le cadre de ce projet, nous définissons avec précision les protéines responsables des processus de réparation. Nos découvertes encourageront le développement de nouveaux produits pharmaceutiques dans le traitement de la SEP progressive.

Jury du Fonds Charcot 2018

Pour la Fondation Charcot : *Prof. Dr. Christian Sindic (Président)*

Pour le Groupe Belge d'Etude de la Sclérose en Plaques : *Dr. Pierrette Seeldrayers (Présidente)*

Pour le comité scientifique de la Fondation Charcot :

- *Prof. Dr. Alex Michotte, Professeur de Neuroanatomie à la Faculté de Médecines de la VUB. Le Chef de service clinique du département de Neurologie et d'Anatomo-Pathologie de l'UZ Brussel.*
- *Prof. Dr. Alain Maertens de Noordhout, Chef de service du Département de Neurologie du CHR Citadelle, Liège.*

Les experts internationaux:

- *Prof. Dr. Gilles Defer, Chef de service du Département de Neurologie du CHU de la Côte de Nacre, Caen, France.*
- *Prof. Juan Antonio Garcia Merino, Professeur de Neurologie de l'Université Autonome de Madrid, Espagne.*

Plus d'informations : www.fondation-charcot.org **– 02 / 426 49 30**

Contact de presse : Ann van Roy **: ann.vanroy@fondation-charcot.org – 0465 / 28 36 60**

Jury du Fonds Charcot 2018 (CV)

Prof. Dr. Christian Sindic
Président de la Fondation Charcot
Fonction : Professeur Emérite de l'UCL
Spécialité : Neurologie
Focus de la recherche : SEP

Dr. Pierrette Seeldrayers
Présidente du Groupe Belge d'Etude de la Sclérose en Plaques
Fonction : Chef de service honoraire du département de Neurologie du CHU Charleroi
Spécialité : Neurologie
Focus de la recherche : SEP

Prof. Dr. Alex Michotte
Fonction : Professeur de Neuroanatomie à la Faculté de Médecine de la VUB. Chef de service clinique du département de Neurologie et d'Anatomo-Pathologie de l'UZ Brussel.
Spécialité : Neurologie et Neuropathologie
Focus de la recherche : Etude neuro-pathologique des tumeurs du système nerveux central

Prof. Dr. Alain Maertens de Noordhout
Fonction : Chef de service du Département de Neurologie du CHR Citadelle Liège.
Spécialité : maladies des voies motrices, du système extrapyramidal et du système nerveux périphérique
Focus de la recherche : fonction du système moteur chez l'homme sain et pathologies neurologiques

Prof. Dr. Gilles Defer (France)
Fonction : Chef de service du Département de Neurologie du CHR de la Côte de Nacre, Caen. Coordinator of the Center Resources and Skills SEP, University Hospital Center, President of the Bas-Normand Network of Management of MS Patients, Member of Unit INSERM UMR 1237
Spécialité : Neurologie, Maladies Inflammatoires du SNC.
Focus de la recherche : les troubles cognitifs de la SEP et leur prise en charge, en particulier la remédiation cognitive. Nous étudions aussi sur le plan épidémiologique l'influence des inégalités sociales sur la prise en charge thérapeutique des patients. Enfin nous développons des recherches en e-santé en particulier autour des effets indésirables des médicaments de la SEP et de leur déclaration par les patients

Prof. Dr. Juan Antonio Garcia Merino (Espagne)
Fonction : Professeur de Neurologie Universidad Autonoma Madrid. Directeur du laboratoire de Neuroimmunologie Hôpital Puerta de Hierro, Majadahonda, Madrid
Spécialité : Neurologie
Focus de la recherche : Son laboratoire a été impliqué dans l'étude de modèles expérimentaux avec un intérêt particulier pour les mécanismes de dommages et le rôle des cannabinoïdes dans le contrôle de l'inflammation neuro-immune.