

CONGRÈS DES RENCONTRES RARE 2021 - E-POSTERS

PHYSIOPATHOLOGIE ET DÉVELOPPEMENT DE THÉRAPIES

POSTER 28- LA NEUTRALISATION DE HSF1 DANS LES CELLULES DE SYNDROME HYPERTROPHIQUE LIÉ AU GÈNE PIK3CA (PROS) BLOQUE LA PROLIFÉRATION DES CELLULES DE PATIENTS *IN VITRO*

Romain Da Costa ^{a,b}, Steven De Almeida ^c, Martin Chevarin ^{a,b}, Smail Hadj-Rabia ^d, Stéphanie Leclerc-Mercier ^e, Christel Thauvin-Robinet ^{a,b}, Carmen Garrido ^c, Laurence Faivre ^{a,b}, Pierre Vabres ^{a,b,f}, Laurence Duplomb ^{a,b} and Gaëtan Jégo ^c

^aINSERM, LNC UMR1231, team GAD, University of Burgundy and Franche-Comté, F-21000 Dijon, France

^bFHU-TRANSLAD, University of Burgundy and Franche-Comté, Dijon University Hospital, F-21000 Dijon, France

^cINSERM, LNC UMR1231 team HSP-pathies, University of Burgundy and Franche-Comté, F-21000 Dijon, France

^dDepartment of Dermatology, Necker-Enfants Malades Hospital, INSERM U781, University Paris V-Descartes, F-75743 Paris, France

^e Department of Pathology, Necker-Enfants Malades Hospital, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP), Paris, France.

^f Department of Dermatology, Dijon University Hospital, F-21000 Dijon, France

Le Syndrome hypertrophique lié au gène PIK3CA (PROS) est causé par des mutations en mosaïque dans le gène PIK3CA. L'utilisation d'inhibiteurs spécifiques pour cibler PI3K ou mTOR dans les PROS a conduit récemment à des régressions de la maladie. Cependant, les effecteurs en aval des voies PI3K/mTOR spécifiquement impliqués dans la pathogénicité des PROS restent inconnus. Le facteur de transcription des protéines de choc thermique 1 (HSF1) est le principal facteur de transcription sensible au stress et joue un rôle majeur dans la croissance des cellules normales et tumorales. Nous avons donc cherché à étudier son rôle dans les PROS. Nous avons trouvé une activation élevée de HSF1 dans les cellules de patients PROS, qui est directement corrélée à la présence d'une forme activée d'AKT. Conformément à sa fonction de facteur de transcription, HSF1 actif est localisé dans le noyau des cellules de PROS mais pas chez les donneurs témoins. L'inhibition de l'activité PI3K ou mTOR a fortement réduit l'activation de HSF1 dans les cellules des patients. L'expression de l'ARNm de 47 gènes connus pour être régulés par HSF1 est sous-exprimée lors de l'inhibition de PI3K. Nous avons également observé que l'inhibition de HSF1 réduisait la prolifération des cellules mutantes aussi efficacement que les inhibiteurs de PI3K/mTOR, en limitant le nombre de cellules entrant dans la phase S du cycle cellulaire. Nos résultats identifient HSF1 comme une nouvelle cible thérapeutique dans les PROS.

POSTER 29 - DEFI DE PRISE EN CHARGE PROTHETIQUE CHEZ UN EDENTE COMPLET ATTEINT D'ACHONDROPLASIE

Oumaima TAYARI

Service de Prothèse Totale- Département des Prothèses- Faculté de Médecine Dentaire de Monastir- Université de Monastir-Tunisie

Reconnu comme une maladie génétique rare, le nanisme, caractérisé par une taille inférieure de plus de 20 % à la taille moyenne de la population (<1m40 pour une femme, 1m45 pour un homme), d'hétérogénéité et de sévérité variables, concerne environ 400 naissances par an (France, 2017).

L'achondroplasie est citée comme la forme la plus courante. Elle se manifeste par une rhizomélie, une hyperlordose, une brachydactylie et une macrocéphalie avec front proéminent et hypoplasie de la partie moyenne du visage. Des dysmorphies et manifestations orales sont parfois associées au tableau clinique et peuvent concerner le squelette facial, l'embryogénèse dentaire (anomalies de forme, taille, nombre, structure), ou l'ostéogénèse, avec des répercussions fonctionnelles et esthétiques.

Des soins spécifiques sont souvent nécessaires chez ces patients sur le plan général, mais également orale, et le médecin dentiste assume une part assez importante dans sa prise en charge et l'amélioration de la qualité de vie surtout devant les atteintes orales multiples et la perte précoce de sa denture permanente faisant de sa réhabilitation prothétique une demande primordiale.

Dans ce contexte, on vous propose, via un cas clinique, d'illustrer une prise en charge prothétique bimaxillaire actualisée d'un patient adulte atteint d'achondroplasie, ainsi que de mettre le point sur les différentes difficultés rencontrées au cours de cette approche prothétique et les nouveaux moyens pour les surmonter.

POSTER 30 - L'ADMINISTRATION PRENATALE DE SRT2104, UN ACTIVATEUR DE SIRT1, REDUIT LES DEFAUTS COGNITIFS ASSOCIES AU DEFICIT EN METHIONINE SYNTHASE CHEZ LA SOURIS

Manon Jeandel, David Coelho, Ziad Hassan, Rémy Umoret, Jean-Louis Guéant, Grégory Pourié

Université de Lorraine, Inserm, NGERE, F-54000 Nancy, France

CHRU-Nancy, Centre de référence des maladies héréditaires du métabolisme, F-54000, France

Les patients atteints de maladies héréditaires du métabolisme de la vitamine B12 présentent un large éventail de symptômes, dont des troubles neurologiques qui persistent malgré le traitement. Nous avons montré que l'activation pharmacologique de SIRT1 pouvait améliorer les capacités cognitives de souris adultes Mtr KO déficientes en méthionine synthase. L'objectif de ce travail était d'évaluer les effets d'un traitement prénatal innovant, basé sur l'activation pharmacologique de SIRT1 via le SRT2104, sur les altérations neurologiques liées au déficit en méthionine synthase dans ce modèle murin. Le SRT2104 a été administré à des souris gestantes pendant cinq semaines jusqu'au sevrage. Les tests comportementaux des souriceaux ont montré que le déficit en méthionine synthase était associé à des défauts cognitifs. L'analyse des échantillons a révélé une diminution des marqueurs de prolifération et une épaisseur réduite de la couche CA1 de l'hippocampe. Le traitement des souris gestantes a partiellement corrigé ces marqueurs et a conduit à une amélioration des capacités d'apprentissage des souriceaux. Nos résultats suggèrent qu'un traitement prénatal basé sur l'activation pharmacologique de SIRT1 pourrait réduire les défauts cognitifs associés au déficit en méthionine synthase en prévenant des troubles du développement neurologique. Ces données ouvrent de nouvelles perspectives pour le traitement des patients présentant des défauts génétiques du métabolisme de la vitamine B12.

POSTER 31 - AMELIORER LA RECHERCHE SUR L'ATRESIE DE L'ŒSOPHAGE

Laura GOUPIL

Association AFAO

L'Association Française de l'Atrésie de l'Œsophage (AFAO) lance annuellement un appel à projet pour attribuer son prix de recherche « Fanny-Selena », en mémoire de deux petites-filles décédées des suites de leur malformation, l'atrésie de l'œsophage. Les prix de l'association ont permis d'initier la recherche en France sur l'œsophage, un organe fonctionnel essentiel et peu étudié. Jusqu'à maintenant, 200 000 euros ont été versés à la recherche dans plusieurs domaines comme la génétique, le dumping syndrome, ou l'ingénierie tissulaire de la trachée et de l'œsophage.

Notamment, l'AFAO fait partie des 1^{ers} financeurs de la recherche en France sur la reconstruction d'un œsophage par ingénierie tissulaire, un projet mené par l'équipe du Professeur Pierre Cattan (Hôpital Saint-Louis, Paris, Centre MEARY de thérapie cellulaire et génique). Son projet a remporté plusieurs années de suite les prix de l'AFAO, le dernier de 15 000 euros leur ayant été attribué en juillet 2021.

Véritable alternative aux techniques de reconstruction classique de l'œsophage, le projet a pour but de créer un substitut œsophagien complet et fonctionnel à partir de cellules souches permettant la régénération des cellules. Actuellement, ce projet de bio-ingénierie tissulaire entre en phase clinique. Il représente ainsi un véritable espoir aux patients, car il offre une solution à de nombreuses impasses thérapeutiques. Par ailleurs, l'objet de cette recherche peut aussi venir au bénéfice des patients dont l'œsophage a été endommagé par des accidents de la vie quotidienne (ingestion soude caustique) ou par le cancer de l'œsophage.

POSTER 32 - PROJET CURE OVERGROWTH SYNDROMES (COSY)

Guillaume CANAUD

Institut du Cerveau et de la Moelle Epinière, AP-HP, Hospices Civils de Lyon, Fondation IMAGINE, INTEGRAGEN, KITWARE SAS, EOS IMAGING, Fondation Maladie Rares

Le syndrome d'hypercroissance dysharmonieuse décrit un groupe de syndromes génétiques rares caractérisés par des malformations et une prolifération tissulaire causées par des mutations somatiques touchant différents gènes de la voie mTOR dont le plus connu est PIK3CA. Il n'existe pas actuellement de traitement spécifique pour ces pathologies et uniquement des traitements symptomatiques sont proposés

Le consortium COSY dirigé par l'INSERM réunit 12 partenaires et une association de patients. Il combine toutes les compétences nécessaires pour proposer des outils innovants en physiopathologie, génétique, imagerie et réorganisation des soins.

Nos objectifs sont de transformer le parcours médical et le devenir des patients atteints de syndrome d'hypercroissance dysharmonieuse. Pour cela, nous allons :

1. Démocratiser les tests génétiques et utiliser des technologies innovantes.
2. Développer un nouveau logiciel d'imagerie permettant d'évaluer et de suivre avec précision les malformations.
3. Améliorer notre compréhension de leurs physiopathologies.
4. Identifier de nouveaux traitements pour offrir une médecine de précision.
5. Sensibiliser le grand public.
6. Transformer la condition sociale et le bien-être des patients.

Jusqu'à présent, nous avons identifié de nouveaux gènes chez les patients atteints de OS, réalisé des progrès dans la compréhension des mécanismes moléculaires de ces syndromes et amélioré les niveaux de soins hospitaliers grâce à un parcours patient de plus en plus fluide. La première année du COSY a donné lieu à 3 publications scientifiques.

POSTER 33 - UNE NOUVELLE FORMATION VALIDANTE SUR LES PARTICULARITES DE LA CONCEPTION ET DE LA CONDUITE D'UN ESSAI THERAPEUTIQUE DANS LE CHAMP DES MALADIES RARES

L. DEMOUGEOT¹, C. DAMPFHOFFER², J. BACCHETTA³, M. BARDOU⁴, G. BAUJAT⁵, H. BERRUE-GAILLARD⁶, S. BRAUN⁷, A. DHAMANI⁸, F. GONTTRAND⁹, A. FERRY¹⁰, B. FONTAINE¹¹, JM. JOUANNIC¹², S. KOTTI¹³, P. LEVY¹⁴, M. LUU⁴, M. MICHEL¹⁵, AC. PERROY¹⁶, M. ROSSI², N. SCHIMDELY¹⁰, O. SITBON¹⁷, JH. TROUVIN¹⁸, O. BLIN¹⁹, A. BELOT³, E. HACHULLA²⁰, L. FAIVRE¹

1 : AnDDI-Rares, CRMR Est, CHU Dijon ;

2 : AnDDI-Rares, CRMR Sud-Est, CHU Lyon ;

3 : FAI²R, CHU Lyon ;

4 : Centre d'Investigations Cliniques, CHU Dijon, Laboratoire de pharmacologie biologique, CHU Timone, APHM ;

5 : Service de génétique médicale, CHU Necker, APHP ;

6 : Alliance Maladies Rares, Paris ;

7 : AFM Téléthon, Paris ;

8 : ANSM, Paris ;

9 : Service de gastroentérologie, hépatologie et nutrition, CHU Lille ;

10 : LEEM, Paris ;

11 : Unité neurogénétique et métabolisme, CHU Pitié Salpêtrière, APHP ;

12 : Service de médecine fœtale, CHU Armand-Trousseau, APHP ;

13 : Recherche clinique, Institut Imagine, CHU Necker, APHP

14 : Laboratoire d'économie et de gestion des organisations de santé, Dauphine université, APHP ;

15 : Equipe Bourc'his, Institut Curie, Paris ;

16 : Laboratoire de législation pharmaceutique, CHU Lille ;

17 : Service de pneumologie, CHU Bicêtre, APHP ;

18 : Département Recherche et développement pharmaceutique, Ageps, APHP ;

19 : Orphan-Dev, pharmacologie clinique, CHU Timone, APHM ;

20 : FAI²R, CHU Lille ;

La première session du Diplôme Inter-Universitaire (DIU) Maladies Rares « Comprendre les particularités de la conception et de la conduite d'un essai thérapeutique » débutera à la rentrée universitaire 2021/2022. Ce projet a été initié par les filières de santé maladies rares AnDDI-Rares et FAI²R, en collaboration avec de nombreux partenaires (Institut Imagine, OrphanDev, ANSM, LEEM, HAS, Alliance Maladies Rares, AFM Téléthon, ...), pour l'ensemble de la communauté maladies rares. Cette nouvelle formation a pour objectif de former les experts des centres de référence et de compétence maladies rares, les pharmaciens et autres professionnels de santé aux spécificités des essais thérapeutiques inhérentes aux maladies rares et ultra-rares, dans le but de pouvoir participer, concevoir et conduire un essai thérapeutique dans le domaine des maladies rares.

La formation est portée par les universités de Dijon, Lille, Lyon et Marseille. 105 heures de cours seront réparties en 4 modules e-learning ainsi que 4 modules présentiels (Lyon, Lille, Dijon) afin de permettre le partage d'expérience et les travaux pratiques :

- Module e-learning 1 : Les bases fondamentales (1er au 18/10/2021)
- Module présentiel 1 : Concept de l'essai thérapeutique en maladies rares (Lyon - 19 et 20/10/21)
- Module e-learning 2 : Recherche translationnelle : du développement pré-clinique aux essais thérapeutiques (1er au 30/11/2021)
- Module e-learning 3 : Bases réglementaires spécifiques aux essais thérapeutiques en maladies rares (15/12/2021 au 20/01/2022)
- Module e-learning 4 : Evaluations de la viabilité clinique et économique d'un projet médicament rares (01/02/2022 au 01/03/2022)
- Module présentiel 2 : Cycle de vie de l'essai thérapeutique en maladies rares (Focus des 23 FSMR) (Lille - 09 au 11/03/2022)
- Module présentiel 3 : Enjeux éthiques et sociétaux (Dijon - 09 au 11/05/2022)
- Module présentiel 4 : Analyse de cas pratiques et validation des acquis (Dijon - 21/06/2022)

Un support de communication a été conçu et est disponible en ligne : <http://anddi-rares.org/assets/files/prog-diu-therapeutique-2021-2022.pdf>

POSTER 34 - LA MUTATION DE *RPL13* CAUSE UNE ACCELERATION DE LA DIFFERENCIATION CHONDROGENIQUE JUSQU'AU STADE HYPERTROPHIQUE

Emilien Orgebin¹, François Lamoureux¹, Bertrand Isidor², Bénédicte Brounais Le Royer¹, Rose-Anne Thépault¹, Céline Charrier¹, Benjamin Ory¹, Frédéric Lézot¹ et Marc Baud'huin¹

¹ Université de Nantes, INSERM, Sarcomes osseux et remodelage des tissus calcifiés, UMR 1238, F-44000 Nantes, France; emilien.orgebin@univ-nantes.fr (E.O.); francois.lamoureux@univ-nantes.fr (F.L.); celine.charrier@univ-nantes.fr (C.C.); Benjamin.Ory@univ-nantes.fr (B.O.); frederic.lezot@univ-nantes.fr (F.L.)

² CHU Nantes, Service de génétique médicale, F-44000 Nantes, France; Bertrand.ISIDOR@chu-nantes.fr

Les ribosomopathies sont un groupe de maladies génétiques rares dues à des défauts de la biogenèse et/ou de la fonction du ribosome. Les mutations associées peuvent affecter des gènes codant pour les protéines ribosomiques ou associées. De plus, bien que les défauts soient ubiquitaires, les atteintes des ribosomopathies sont tissu-spécifiques. Notre équipe a identifié diverses mutations *de novo* dans le gène codant pour RPL13, protéine de la sous unité 60S du ribosome. Ces dernières sont responsables de l'apparition d'une nouvelle maladie osseuse constitutionnelle de type chondrodysplasie. En se basant sur le tableau clinique des patients, nous avons émis l'hypothèse que les ribosomes contenant le RPL13 mutant prendraient en charge de manière altérée certains transcrits clefs de la différenciation chondrogénique des cellules souches mésenchymateuses (CSM) ce qui aurait pour effet de l'accélérer jusqu'au stade terminal hypertrophique. Après avoir confirmé que la différenciation ostéoblastique n'était pas impactée, la chondrogénique, elle, semblait accélérée. En effet, les CSM de patient généraient leur matrice extracellulaire et exprimaient les marqueurs chondrogénique (COLX, SOX9, RUNX2) précocement comparativement à celles de donneurs sains. Des lignées de cellules souches pluripotentes induites de patient sont en cours de génération. Après différenciation en CSM, la dynamique traductionnelle lors de leur différenciation chondrogénique sera étudiée par RNA-seq, RIBO-seq et spectrométrie de masse afin d'identifier les transcrits sensibles au RPL13 mutant. De plus, une étude de la physiopathologie de la maladie est également en cours à l'aide d'un modèle murin généré par CRISPR/Cas9.

POSTER 35 - CHONDROGENIQUE JUSQU'AU STADE HYPERTROPHIQUE**Vers un nouveau traitement des mucopolysaccharidoses ? Recherche d'inhibiteurs de la β 1,4-galactosyltransférase 7 (β 4GalT7) par des approches combinées de criblage expérimental et virtuel**

Sandrine GULBERTI^{1*}, Christel VALENCIA-SCHMITT², Pascal VILLA², Isaure CHAUVOT De BEAUCHENE³, Bernard MAIGRET³, Sylvie FOURNEL-GIGLEUX¹

1 UMR 7365 Université de Lorraine-CNRS, Ingénierie Moléculaire et Physiopathologie Articulaire (IMoPA), Vandoeuvre-lès-Nancy, France

2 Plateforme de Chimie Biologie Intégrative de Strasbourg (PCBIS), UMS 3208 CNRS-Université de Strasbourg, Ecole Supérieure de Biotechnologie de Strasbourg et Faculté de Pharmacie, Illkirch, France

3 UMR 7503 CNRS-INRIA-LORIA, Villers-lès-Nancy, France

Les mucopolysaccharidoses (MPS) sont des maladies génétiques rares affectant les enzymes lysosomales de dégradation des glycosaminoglycanes (GAG). Les GAG non dégradés s'accumulent, provoquant des atteintes cellulaires et tissulaires multiples sévères, notamment neurologiques. Le principal traitement est l'enzymothérapie de substitution qui restaure transitoirement le catabolisme des GAG mais ne permet pas d'améliorer les symptômes neurologiques. Nous proposons d'explorer une thérapie par réduction de substrat visant à inhiber la biosynthèse des GAG pour limiter leur accumulation dans les tissus. Dans ce contexte, la β 1,4-galactosyltransférase 7 (β 4GalT7) se positionne comme une cible de choix car elle catalyse une étape précoce de l'initiation de la biosynthèse des GAG.

Notre objectif est d'identifier de petites molécules inhibant spécifiquement la β 4GalT7. Nous proposons deux approches de criblage, l'une expérimentale, l'autre virtuelle. Après mise au point et miniaturisation de l'essai, le criblage de la chimiothèque Prestwick a permis d'identifier plusieurs candidats potentiels inhibant spécifiquement l'enzyme cible avec une IC50 inférieure à 50 μ M. Ces composés sont actuellement en cours de validation in vitro et le seront prochainement in cellulo. En parallèle, le criblage virtuel permet d'explorer une plus vaste diversité chimique grâce à l'association d'études de dynamique moléculaire basées sur l'étude tridimensionnelle du site actif de l'enzyme, approche peu explorée dans ce contexte. Ces deux approches complémentaires contribueront à l'identification de molécules capables d'inhiber la biosynthèse des GAG dans le traitement des MPS, notamment en vue d'améliorer les atteintes neurologiques.

Projet financé par la Fondation Maladies Rares dans le cadre de l'appel à projet 2020, « Identifying therapeutic molecules for rare diseases ; Hit to Lead campaign to develop lead candidates »

POSTER 36 - LA DIFFUSION, UN OUTIL PUISSANT POUR ELUCIDER LES MECANISMES MOLECULAIRES DE LA MALADIE DE WILSON

Olga MATSARSKAIA

Institut Laue-Langevin, Grenoble, France

Le cuivre est un élément essentiel pour le corps humain et son métabolisme est donc contrôlé rigoureusement [1]. Dans le cas de la maladie de Wilson, le métabolisme du cuivre est perturbé [2]. Un dégât du foie, des symptômes neurologiques / psychiatriques ainsi qu'une destruction des globules rouges peuvent suivre. Cette dernière est due à l'agrégation de l'hémoglobine présente dans les globules rouges [3,4]. Une compréhension détaillée des mécanismes moléculaires derrière cette maladie est alors indispensable, aussi pour mieux comprendre d'autres maladies causées par les déséquilibres ioniques. Dans ce projet, une approche interdisciplinaire et quantitative est donc appliquée, comprenant la diffusion de neutrons et de rayons X aux petits angles ("SANS" et "SAXS") et la diffusion dynamique de la lumière ("DLS"). La DLS montre le changement du comportement diffusif de l'hémoglobine en fonction de la concentration du cuivre. Les données SANS et SAXS permettent d'analyser en temps réel l'agrégation de l'hémoglobine causée par le cuivre ainsi que le comportement du sang total dans la présence du cuivre. Les résultats obtenus sont discutés dans un contexte interdisciplinaire avec le but d'encourager un dialogue entre la recherche fondamentale et la médecine appliquée.

[1] Löffler & Petrides, *Springer Heidelberg* (2007); [2] Riordan & Roger, *J.Hepatol.* (2001) 34, 433-48;

[3] Rifkind, *Blood* (1965), 26, 433-48; [4] Jandl, Engle, Allen, *J. Clin. Invest.* (1960), 39, 1818-3

POSTER 37 - CIBLER LE FOIE GRACE A LA THERAPIE A ARNS MESSAGERS POUR TRAITER LES GLYCOGENOSES DE TYPE 1A.

Fabienne Rajas, Maud Soty, Marine Silva, Carine Zitoun, Alexane Cannella-Miliano, Gilles Mithieux

Inserm U1213-Université Lyon 1 Laennec, Lyon

La glycogénose de type 1a ou GSD1a se caractérise par une perte de la production endogène de glucose, due à des mutations de la sous-unité catalytique de la glucose-6-phosphatase (G6PC). Les patients développent des hypoglycémies sévères lors de jeûne courts et des atteintes hépatiques liées à l'accumulation importante de glycogène et de lipides, entraînant une hépatomégalie et une stéatose. Ces dérégulations métaboliques sont favorables au développement de tumeurs hépatiques.

L'administration exogène d'ARNm permet de cibler facilement et spécifiquement le foie. Des études précliniques ont prouvé son efficacité pour traiter différentes maladies génétiques du métabolisme. Les progrès récents de cette technologie réalisés par la société MODERNA ont permis de stabiliser les ARNm dans des nanoparticules lipidiques. Leur administration dans la circulation générale conduit à l'expression d'une protéine fonctionnelle dans la quasi-totalité des hépatocytes, sans hépatotoxicité.

Dans un modèle de souris GSD1a viables que nous avons développé en ciblant la délétion du gène G6pc dans le foie, l'injection d'ARNm codant pour la G6PC a permis de maintenir la glycémie physiologique et de prévenir l'hépatomégalie et la stéatose. Un traitement chronique, tous les 10 jours, a aussi fortement limité le développement tumoral (Cao et al., Nature Com, 2021). Ces nouvelles approches thérapeutiques sont des alternatives intéressantes à la thérapie génique basée sur l'utilisation de vecteurs viraux.

POSTER 38 - ROLE DES ISOFORMES DE LA DYSTROPHINE SUR LE DEVELOPPEMENT NEURONAL DES NEURONES CORTICAUX DERIVES DE CELLULES SOUCHES PLURIPOTENTES HUMAINES.

L. Chatrousse*¹, T. Poullion², C. Boissart¹, A. Benchoua¹

1 : Neuroplasticité et thérapeutique, CECS/ISTEM/AFM, Corbeil-Essonnes, France

2 : Inovarion, Paris, France

La dystrophie musculaire de Duchenne (DMD) est une maladie neuromusculaire létale à progression rapide, présente dès la naissance exclusivement chez les hommes, avec une prévalence allant de 15,9 à 19,5 pour 100 000 naissances. Outre le phénotype musculaire, environ 30 % des patients atteints de DMD présentent des troubles neuropsychiatriques. La DMD est due à une mutation du gène de la *DYSTROPHINE*, qui code pour une protéine du complexe dystrophine-glycoprotéine (DGC). En plus de la protéine complète, appelée Dp427, plusieurs isoformes ont été décrites avec des expressions différentes suivant le type cellulaire. L'isoforme Dp71 est la forme prédominante avec la forme Dp140 qui elle domine au cours du développement fœtal.

Afin d'élucider le rôle de ces isoformes, nous avons décidé d'utiliser la technique Crispr/Cas9 pour les invalider dans des cellules souches embryonnaires humaines (hESC). Pour Dp71, nous avons induit des mutations au niveau de l'ATG. Pour Dp140, nous avons induit des mutations justes avant l'exon1 dans la zone promotrice. Pour Dp427, nous avons sélectionné l'exon3 afin de supprimer toutes les grandes isoformes (Dp427m, p et c).

Les hESC sont ensuite différenciées en neurones corticaux afin d'évaluer le rôle de chaque isoforme. Le phénotype sera analysé à l'aide de différentes techniques, notamment le criblage à haut contenu et l'imagerie calcique. Pour une meilleure compréhension de leur rôle, des différenciations en organoïdes corticaux seront effectués. Ces expériences ouvriront la voie à une meilleure compréhension de la fonction des isoformes de la dystrophine dans les types de cellules atteintes dans la DMD et permettront de développer une médecine de précision pour traiter chaque symptôme individuel.

POSTER 39 - PROMOUVOIR LA RECHERCHE SUR LES MALFORMATIONS DE LA TÊTE, DU COU ET DES DENTS.

Inès Ben Aissa, Anna-Line Calatayud, Marie-Paule Vazquez, Ariane Berdal, Nicolas Leboulanger et Myriam de Chalendar

Filière de Santé Maladies Rares des malformations de la tête, du cou et des dents (TETECOUC)

Hôpital Universitaire Necker-Enfants malades, Bâtiment Kirmisson, 149 rue de Sèvres, 75015 Paris

www.tete-cou.fr, contact.tetecou@aphp.fr

Une des missions principales de la Filière de Santé Maladies Rares est de promouvoir la recherche.

Par un état des lieux de la recherche relative aux malformations de la tête, du cou et des dents, nous avons identifié plus de 70 équipes de recherche à travers la France. De plus, une veille des appels à projets de financement et une liste des études sur les pathologies de notre périmètre sont diffusées sur notre site Internet.

Pour impulser la recherche et accompagner les professionnels et la trentaine d'équipes de recherche partenaires de la Filière, nous lançons depuis plusieurs années 2 appels à projets (AAP).

- L'AAP 'Impulsion Recherche' a déjà permis de soutenir 12 projets sur des thématiques aussi variées que : le développement, la génétique, les sciences humaines et sociales, les registres, l'ingénierie, la physiopathologie ou les biothérapies permettant ainsi la mise en place de plusieurs études fondamentales, précliniques ou cliniques.

- L'AAP 'Soutien à la Formation' permet aux jeunes chercheurs de financer leur souhait de formation sur les malformations de la tête, du cou et des dents.

Enfin, la Filière organise une Journée 'Recherche et Innovation' annuelle afin d'encourager les échanges entre les différents acteurs de la recherche. En 2021, cette journée a rassemblé pas loin de 250 personnes intéressées par la recherche sur les malformations de la tête, du cou et des dents avec des focus sur la génétique et le développement, et les innovations au sein de la Filière.

POSTER 40- Des exosomes porteurs d'enzymes Lysosomales, une nouvelle opportunité thérapeutique ?

Julia Moulin, Robert Z. Mamoun, Bernadette Trentin

Ciloa SAS - 356, rue Maurice Bédart - 34080 Montpellier

Les troubles de surcharge lysosomale (LSD) sont des troubles métaboliques rares dus à des déficits enzymatiques. Ces troubles conduisent à des dommages irréversibles aux organes, à une déficience intellectuelle et éventuellement à la mort. Des thérapies de remplacement enzymatique existent pour certains de ces troubles, mais elles n'atteignent pas le système nerveux central protégé par la barrière hémato-encéphalique dont le franchissement est un défi pour le traitement des LSD.

Les exosomes sont des nano-vésicules naturelles impliquées dans la transmission de messages complexes dans tout l'organisme. Ils possèdent la faculté de passer toutes les barrières, y compris hémato-encéphalique. Nous avons développé une technologie de production par les cellules, d'exosomes porteurs de protéines choisies.

Notre projet est de produire des exosomes recombinants porteurs de différentes activités enzymatiques et d'évaluer leurs potentiels thérapeutiques, y compris sur le système nerveux central. Comme prototypes, nous avons choisi de produire les enzymes suivantes.

1. L' α -L-iduronidase dont le déficit entraîne l'accumulation de glycosaminoglycanes indégradables, responsables de plusieurs mucopolysaccharidose de type I (MPS I de Hurler, Scheie et Hurler-Scheie).
2. L' α -D-glucosidase acide dont le déficit empêche la décomposition du glycogène, conduisant à son accumulation qui endommage les tissus et provoque les symptômes du trouble de Pompe.
3. L'activité β -glucocérebrosidase qui hydrolyse le glucocérebroside, un intermédiaire du métabolisme des glycolipides. Sa déficience est associée au trouble de Gaucher.

Nous présenterons les premiers résultats de productions d'exosomes porteurs de ces enzymes.