



Projets subventionnés 2009



Fondation ARSEP
PARIVRY
14 rue Jules Vanzuppe
94200 Ivry sur Seine

www.arsep.org
reconnue d'utilité publique



DOSSIERS RETENUS LORS DE L'APPEL D'OFFRES 2009 PAR LE CMS ET SOUMIS A L'APPROBATION DU CA.

Candidat	Sponsors	Durée	Résumé	Montant accordé
GHERSI-EGEA Jean-François Lyon FINANCEMENT		2 ans	Déterminants moléculaires de la migration des lymphocytes T à travers l'interface sang-liquide céphalo-rachidien dans un contexte physiologique et neuro-inflammatoire. Neuro-immunologie. Pour infiltrer le système nerveux central (SNC), les cellules immunes circulant dans le sang doivent franchir des interfaces cellulaires qui protègent le cerveau. Les plexus choroïdes forment l'une de ces interfaces, localisés entre le sang et le liquide céphalo-rachidien (LCR) qui circule dans les cavités du cerveau. Des travaux récents indiquent que les plexus choroïdes sont une voie d'entrée pour les lymphocytes T dans le cerveau, au cours de la surveillance immunitaire normale, et également au cours de la sclérose en plaques (SEP), contribuant ainsi à la localisation préférentielle des plaques et des zones dégénératives à proximité des compartiments contenant le LCR. Grâce à des modèles animaux de SEP et à un modèle cellulaire de l'interface sang-LCR que nous avons développé, nous proposons d'identifier, en situation normale et inflammatoire, les molécules impliquées dans la migration des lymphocytes T à travers cette barrière. Nous déterminerons également si les plexus choroïdes sont une source de molécules favorisant l'invasion du SNC par les cellules immunes. Ces travaux permettront de comprendre le rôle des plexus choroïdes et du LCR dans l'étiologie de la sclérose en plaques, et d'identifier des nouvelles cibles thérapeutiques permettant de réguler l'infiltration leucocytaire.	20 000 €
SCHMITT Charlotte Lyon AIDE A LA RECHERCHE Doctorante		2 ans		62 400 €
LUBETZKI Catherine Paris FINANCEMENT	Financé par : BOUYGUES	1 an	Molécules de guidage et remyélinisation dans le système nerveux central. Neurobiologie. L'absence de recrutement vers les lésions de SEP, des progéniteurs d'oligodendrocytes, qui persistent dans le système nerveux central adulte, est l'un des facteurs qui expliquent l'insuffisance de remyélinisation. Nous avons détecté une surexpression de molécules appelées sémaphorines, dans le cerveau de patients atteints de SEP, ainsi que dans des modèles expérimentaux de démyélinisation. Ces molécules, appelées molécules de guidage influencent la migration des cellules progénitrices au cours du développement, mais leur rôle dans le système nerveux central adulte reste inconnu. Notre hypothèse est que le défaut de recrutement des cellules progénitrices vers les lésions de SEP pourrait être la conséquence d'une dérégulation de l'expression de ces molécules de guidage, résultant en un défaut d'attraction ou au contraire un excès de répulsion de ces cellules. Récemment, nous avons conforté cette hypothèse en démontrant l'influence de la surexpression de ces molécules de guidage, par transfert de gène, sur le recrutement des cellules progénitrices après induction d'une lésion démyélinisante de la moelle épinière chez la souris. Notre étude se poursuit, par l'analyse d'autres molécules de guidage, et par l'utilisation d'un agent pharmacologique qui pourrait bloquer les facteurs inhibiteurs de la migration des cellules précurseurs, et ainsi favoriser la remyélinisation.	35 000 €

Candidat	Sponsors	Durée	Résumé	Montant accordé
<p>NAIT OUMESMAR Brahim Paris En collaboration avec ANGULO Maria Cécilia Paris</p> <p>FINANCEMENT</p>	<p>Participation de :</p> <p>BOUYGUES Mr BOULLIER</p>	2 ans	<p>Etude du rôle des entrées synaptiques des cellules NG2 au cours de la myélinisation et remyélinisation. Neurobiologie</p> <p>Les oligodendrocytes sont les cellules myélinisantes du système nerveux central (SNC). Ces cellules dérivent de cellules progénitrices exprimant la glycoprotéine transmembranaire NG2 (cellules NG2). Dans le SNC, ces cellules constituent une source majeure d'oligodendrocytes au cours du développement mais également en réponse à des lésions de la myéline. Des études récentes ont démontré que les cellules NG2 peuvent recevoir des terminaisons des fibres neuronales, formant des jonctions entre cellules spécialisées. Le rôle de ces jonctions dans la myélinisation et la réparation des lésions de la myéline reste encore inconnu. Le but de notre projet visera à déterminer la fonction des jonctions NG2 dans le contrôle de la myélinisation et la réparation du SNC. Ce projet pourrait ainsi permettre d'entrevoir le développement de nouvelles stratégies thérapeutiques de la sclérose en plaques.</p>	70 000 €
<p>FROMONT Agnès Dijon</p> <p>FINANCEMENT</p>		1 an	<p>Épidémiologie de la Sclérose en Plaques en France. Recherche clinique.</p> <p>Cette étude a pour but de mieux connaître et comprendre la répartition de la Sclérose en Plaques (SEP) en France. A partir des données de la Caisse Nationale d'Assurance Maladie de 2004 (49626 SEP répertoriées), un plus grand nombre de malades est constaté dans le nord et l'est que dans le sud et l'ouest du pays. Nous tenterons de corrélérer les différences socioéconomiques, médicales et d'environnement de ces régions pour expliquer ce gradient à partir des données de l'Institut National de la Statistique et des Études Économiques. Aucun travail épidémiologique à l'échelle de la France, utilisant la même méthodologie n'a encore été réalisé.</p>	26 400 €
<p>THOUVENOT Eric Montpellier</p> <p>FINANCEMENT</p>		2 ans	<p>Recherche de marqueurs de sclérose en plaques rémittente après un premier évènement démyélinisant par analyse protéomique quantitative du liquide céphalorachidien. Recherche clinique.</p> <p>La recherche de biomarqueurs de sclérose en plaques (SEP) est un enjeu majeur pour établir un diagnostic précoce de la maladie et une meilleure prise en charge des patients. Le liquide céphalorachidien (LCR) est un fluide biologique de choix pour la découverte de biomarqueurs de SEP, car il est en contact avec le cerveau et la moelle épinière. Le programme proposé a pour objectif la recherche de biomarqueurs précoces de SEP grâce à la protéomique, approche récente et puissante pour identifier des biomarqueurs de pathologies dans un échantillon biologique, comme le sang ou le LCR. Nous allons utiliser cette approche pour différencier parmi les patients ayant présenté des signes neurologiques évocateurs de SEP, ceux qui ont un risque élevé de développer effectivement une SEP dans l'année. Cette étude permettra de traiter ces patients de manière très précoce et adaptée, afin de retarder l'apparition d'un handicap neurologique.</p>	50 000 €

Candidat	Sponsors	Durée	Résumé	Montant accordé
CONFAVREUX Christian Lyon FINANCEMENT		2 ans	<p>NOMAD'MUS : Création d'une cohorte Française de Neuro-optico-myélite aiguë de Devic et des syndromes neurologiques apparentés. Recherche clinique.</p> <p>La neuromyéélite optique de Devic (DNMO) est une pathologie inflammatoire qui touche presque exclusivement les nerfs optiques et la moelle épinière. Elle a longtemps été considérée comme une forme particulière de sclérose en plaques (SEP). Cependant, des travaux récents ont montré de nombreuses différences entre SEP et DNMO notamment avec la découverte d'un anticorps, NMO-IgG. Cet anticorps est présent uniquement chez les patients atteints de DNMO et syndromes neurologiques apparentés. La recherche de cet anticorps est possible depuis 2005 en France, grâce à un financement ARSEP, et a permis une aide diagnostic et pronostic. La distinction entre DNMO et SEP est cruciale car les deux pathologies sont différentes en termes de traitement et de pronostic. L'objectif principal de notre travail est de constituer une cohorte française de patients atteints de DNMO ou de syndromes neurologiques apparentés pour mieux en décrire les caractéristiques cliniques, biologiques et d'imagerie et pour améliorer leur prise en charge. Compte tenu de la rareté de l'affection, une approche multicentrique et nationale est indispensable. Notre second objectif principal est de créer une bibliothèque spécifique à la pathologie.</p>	60 000 €
GOUTEBROZE Laurence Paris FINANCEMENT	Participation de : RUSTICA	2 ans	<p>Rôle de SCHIP-1 dans l'organisation des fibres myélinisées du système nerveux central. Neurobiologie.</p> <p>La propagation rapide de l'influx nerveux chez les vertébrés est possible grâce à la myéline. Elle fournit une gaine isolante le long des fibres nerveuses dont l'interruption, au niveau des « nœuds de Ranvier », permet au courant de « sauter » d'un nœud à l'autre, accélérant ainsi considérablement sa vitesse de propagation. Ce courant prend naissance au niveau de régions des neurones appelées « segments initiaux ». SCHIP-1 est une protéine nouvellement identifiée que l'on observe très enrichie au niveau des nœuds et des segments initiaux. Nos résultats actuels suggèrent que SCHIP-1 pourrait s'associer avec d'autres protéines présentes dans ces régions et les stabiliser. L'objectif de notre projet de recherche est de comprendre plus spécifiquement le rôle que pourrait jouer SCHIP-1 dans ces régions, et d'une façon générale dans l'organisation et la fonction des fibres myélinisées altérées dans la sclérose en plaques.</p>	35 000 €
KAYA Ferdinand Orsay AIDE A LA RECHERCHE Post-doctorant	Participation de: URPIMMEC CAPREVAL	1 an	<p>Etude de la remyélinisation du système nerveux central dans un modèle amphibien de démyélinisation. Neurobiologie.</p> <p>La sclérose en plaques est l'affection neurologique la plus fréquente de l'adulte jeune : en France, elle touche environ 80.000 personnes et on enregistre environ 2000 cas de plus chaque année. La maladie se caractérise par la perte partielle (par plaques) de la gaine de myéline protectrice des axones des cellules nerveuses (neurones) dans le cerveau. La destruction de la myéline est liée à la mort des oligodendrocytes, cellules qui la fabriquent dans le système nerveux central (SNC). Cependant, le SNC a une capacité intrinsèque à régénérer des oligodendrocytes. On assiste dans cette maladie à des tentatives de remyélinisation, mais qui sont insuffisantes pour s'opposer à la progression de la sclérose. Au laboratoire, nous avons créé des têtards de grenouille où nous pouvons détruire la myéline, pour étudier la remyélinisation et trouver des produits qui la stimule dans un test <i>in vivo</i> sur des milliers de têtards.</p>	46 800 €

Candidat	Sponsors	Durée	Résumé	Montant accordé
<p>LERAY Emmanuelle Rennes</p> <p>FINANCEMENT</p>	<p>Participation de:</p> <p>JUMPING DE CABOURG</p>	2 ans	<p>Etude multicentrique française de la mortalité des patients atteints de sclérose en plaques. Recherche clinique.</p> <p>La Sclérose en Plaques (SEP) est la plus fréquente des affections neurologiques acquises conduisant à un handicap parmi les adultes jeunes en France. Des études menées sur l'espérance de vie des patients, dont une dans l'ouest de la France, ont montré une surmortalité des patients par rapport à la population générale. A l'heure où la SEP fait l'objet de nombreuses recherches, notamment thérapeutiques, il est nécessaire de disposer d'informations précises sur la mortalité liée à cette maladie.</p> <p>Objectifs : 1) Mesurer la durée de vie de patients atteints de sclérose en plaques et décrire les causes de décès. 2) Etudier les facteurs associés. 3) Comparer leur durée de vie à celle de la population française. 4) Mettre en évidence d'éventuelles disparités régionales.</p> <p>L'étude portera sur tous les patients inclus dans la base nationale EDMUS (European Database for Multiple Sclerosis), dont le statut vital est connu au 1^{er} janvier 2008, soit près de 20000 patients. Cette étude, menée sur l'ensemble du territoire français, devrait permettre de donner une image précise et actuelle de la mortalité des patients SEP.</p>	60 000 €
<p>SOULILLOU Jean-Paul Nantes</p> <p>FINANCEMENT</p>	<p>Participation de :</p> <p>JUMPING DE CABOURG</p>	2 ans	<p>Caractérisation des cellules T auto-immunes engagées dans une synapse immune avec les cellules présentatrices d'antigène autologues dans la Sclérose en Plaques. Neuro-immunologie.</p> <p>La Sclérose en Plaques est une maladie touchant la myéline du système nerveux central, caractérisée par une destruction de la gaine ou des cellules responsable de la myélinisation. Alors que des lymphocytes T infiltrent les lésions dans le cerveau et la moelle épinière des patients, il n'existe pourtant pas de différence de fréquence de lymphocytes T circulants dirigés contre la myéline entre les patients et les témoins sains.</p> <p>Nous avons mis au point au laboratoire une technique plus sensible que la technique de référence, capable d'énumérer les cellules dirigées contre un antigène donné. Cette nouvelle technique appelée TRAP (T-cell Recognition of APCs by Protein transfer) semble être une alternative plus efficace pour dénombrer les clones anti-myéline présent chez les patients et nous avons ainsi montré qu'il existait une fréquence augmentée de ces cellules chez les patients par rapport à des témoins sains.</p> <p>Dans ce projet nous souhaitons caractériser les cellules TRAP positives en identifiant leur phénotype et la fonction précise de ces cellules. Nous étudierons aussi le profil transcriptionnel de ces cellules pouvant participer à une synapse immune, ainsi que leur capacité de migration à travers un modèle de barrière hémato encéphalique.</p> <p>Un autre objectif de l'étude sera de quantifier ces cellules dans le liquide céphalo-rachidien des patients par rapport au sang afin de savoir s'il existe un recrutement de ces cellules dans le système nerveux central.</p>	50 000 €

Candidat	Sponsors	Durée	Résumé	Montant accordé
LIBLAU Roland Toulouse En collaboration avec WEKERLE Hartmut Martinsried, Allemagne FINANCEMENT		2 ans	Etude de la réactivité immunologique croisée entre deux auto-antigènes, MOG et NF-M, conduisant au phénomène d'auto-immunité cumulative dans un modèle murin. Neuro-immunologie. Nous avons fait l'observation originale que dans un modèle murin de SEP des lymphocytes T reconnaissant un auto-antigène de la myéline (MOG) pouvaient également réagir contre un autre auto-antigène (NF-M) du système nerveux central. Cette double reconnaissance n'est en rien exceptionnelle et est assez fréquemment observée. Cette double auto-immunité portée par certains lymphocytes semble leur conférer un potentiel pathogène accru. Nous souhaitons poursuivre l'analyse de cette observation et en appréhender les conséquences <i>in vivo</i> . Pour cela nous étudierons chez l'animal les conséquences de la reconnaissance de chacun des 2 auto-antigènes du système nerveux sur la maladie auto-immune induite chez l'animal, sur le développement des lymphocytes T auto-réactifs et sur la différenciation des lymphocytes B, producteurs d'anticorps, reconnaissant l'auto-antigène de la myéline. Les implications de ce nouveau concept en auto-immunité pour la SEP peuvent être importantes.	60 000 €
Kerstin BERER Martinsried, Allemagne AIDE A LA RECHERCHE Post-doctorante	Financé par : UNISEP	1 an	En effet, la présence d'une réponse auto-immune contre MOG et contre NF-M a été décrite chez les patients. De plus, si ce concept s'applique également à l'homme, il permet d'identifier des lymphocytes particulièrement pathogènes et donc des cibles thérapeutiques privilégiées.	46 800 €
Béatrice PIGNOLET Toulouse AIDE A LA RECHERCHE Post-doctorante	Financé par : UNISEP	1 an		46 800 €
SOULA Cathy Toulouse FINANCEMENT		2 ans	Mécanismes de spécification des précurseurs oligodendrocytaires: étude du rôle de l'endosulfatase Sulf1 chez le poisson zèbre. Neurobiologie. Dans le cerveau et la moelle épinière, la gaine de myéline des fibres nerveuses, structure indispensable au bon fonctionnement du système nerveux, est élaborée par les oligodendrocytes. La mise en œuvre de stratégies thérapeutiques dans des situations pathologiques affectant la formation ou le maintien de cette gaine de myéline nécessite une recherche fondamentale axée sur la compréhension des mécanismes biologiques qui contrôlent la mise en place des oligodendrocytes et leur fonctionnement. Nous nous intéressons aux tous premiers événements responsables de l'apparition des oligodendrocytes au cours du développement embryonnaire ainsi qu'à la question de la diversité de ces cellules. Notre objectif est de caractériser les gènes majeurs du programme de genèse de ces cellules et d'identifier les signaux inducteurs nécessaires à la mise en route de ces programmes dans l'embryon. Une meilleure compréhension de ces phénomènes précoces devrait permettre de mieux définir les étapes clés au cours desquelles un oligodendrocyte peut être atteint dans son intégrité et de définir des stratégies thérapeutiques visant à corriger ces déficits.	28 000 €

Candidat	Sponsors	Durée	Résumé	Montant accordé
GONZALES DUNIA Daniel Toulouse FINANCEMENT		1 an	Analyse des mécanismes de la destruction neuronale et axonale provoquée par les lymphocytes T cytotoxiques : une cible alternative pour l'immunothérapie dans la sclérose en plaques ? Neuro-immunologie. La réponse inflammatoire auto-immune qui caractérise la SEP conduit à des atteintes des neurones et des axones. Ces atteintes participent aux déficits neurologiques et aux défauts de remyélinisation chez les patients. Les effecteurs immunologiques impliqués sont mal connus, mais des résultats récents suggèrent que les lymphocytes T cytotoxiques, ou cellules tueuses, pourraient jouer un rôle majeur. Or, la capacité de ces cellules à tuer les neurones n'a jamais été démontrée formellement. Ici, nous utiliserons des	15 000 €
CHEVALIER Grégoire Toulouse AIDE A LA RECHERCHE Doctorant		1 an	modèles animaux d'expression spécifique d'antigènes dans les neurones, combinés avec des modèles d'inflammation de type T cytotoxique. Nous réaliserons des cultures de neurones à partir de ces modèles et nous analyserons les modalités de leur attaque par diverses sous populations de lymphocytes T cytotoxiques. Notre objectif est de mieux comprendre les mécanismes à l'œuvre dans ces atteintes, permettant ensuite d'identifier des moyens d'empêcher la destruction neuronale. Ceci pourrait permettre d'identifier de nouvelles approches thérapeutiques pour un meilleur contrôle des lésions axonales et neuronales observées chez les patients atteints de SEP.	31 200 €
TOTAL				743 400 €