

L'inhibition de l'EphA4 comme stratégie thérapeutique dans la SLA

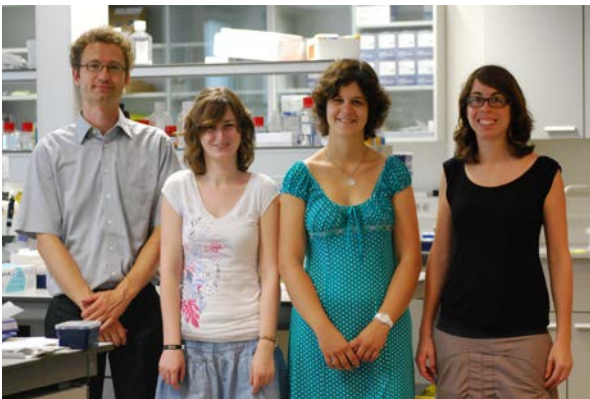
Acronym : EphrALS

Investigateur Principal : Pr Philip Van Damme

Autre Investigateur : Pr Wim Robberecht

Subvention : 210,000€

Durée du projet : trois ans



Équipe travaillant sur le projet:

Le Pr Philip Van Damme à gauche, avec Lindsay Poppe et Lies Schoonaert (étudiantes en doctorat) et Laura Rué (post doc).

Sur la vignette : Mieke Timmers (technicienne de laboratoire) dans le laboratoire d'injection du poisson zèbre

Résumé du projet de recherche

Dans des recherches antérieures (financées par la Fondation Thierry Latran), nous avons effectué un criblage génétique d'un modèle de poisson zèbre pour la SLA afin d'identifier des facteurs pouvant modifier la maladie. Nous avons trouvé qu'EphA4 est un facteur modifiant l'expression clinique de la SLA chez les malades et dans modèles animaux. EphA4 est un récepteur du système Ephrine impliqué dans le guidage des axones. L'élimination de ce récepteur ou l'utilisation d'antagonistes permet, dans les modèles animaux, de prolonger la survie et de préserver les neurones moteurs. Chez les malades SLA, nous avons aussi trouvé un lien entre l'expression de l'EphA4 et la gravité de la maladie. Les malades SLA qui expriment le récepteur en quantité limitée développent la maladie plus tard et ont une survie plus longue que ceux qui l'expriment en grande quantité. Ces résultats suggèrent qu'un mécanisme modulé par EphA4 est impliqué dans la dégénération des axones moteurs et que l'utilisation d'antagonistes EphA4 est une stratégie thérapeutique potentielle dans la SLA.

Dans ce projet, nous allons traduire ces résultats biologiques en données précliniques nécessaires pour poursuivre le développement d'un antagoniste de l'EphA4 pour les patients SLA.

Nous chercherons le type de cellule à travers lequel s'exerce l'effet protecteur de la suppression des EphA4 sur la dégénérescence des motoneurones et étudierons si l'effet exercé par l'inhibition

d'EphA4 est modulé par une signalisation ante ou rétrograde dans la cellule qui exprime le ligand pour EphA4. Ceci est important car cela permettra de savoir si les composés qui inhibent l'EphA4 tyrosine kinase peuvent être utiles dans la SLA.

Le récepteur EphA4 est proche des ligands de type A et B auxquels il se lie. Nous étudierons la présence de ligands EphA4 dans la moelle épinière et identifierons le type de cellule dans laquelle ils sont exprimés. Dans des expériences préliminaires, nous avons trouvé que le ligand, ephrin-B2, est abondamment surexprimé dans les astrocytes présents dans la SLA. Par conséquent, nous allons étudier l'effet de la suppression spécifique d'ephrin-B2 dans les astrocytes sur le modèle de modèle murin SOD1^{G93A}.

Nous avons l'intention de poursuivre l'étude du potentiel thérapeutique de l'inhibition du récepteur EphA4. Nous étudierons l'effet thérapeutique du peptide KYL, un antagoniste EphA4. De plus nous allons explorer si l'utilisation de 'nanobodies' (anticorps à domaine unique) antiEphA4 peuvent être utilisés comme agents thérapeutiques dans la SLA. Les nanobodies sont des anticorps ayant démontré récemment leur intérêt comme outils diagnostiques et thérapeutiques en médecine.

Enfin, nous examinerons dans les modèles de SLA, si les composés qui interfèrent avec les cascades de signalisation, les inhibiteurs Rock (Rho-associated protein kinase) qui sont activés par EphA4, peuvent avoir une valeur thérapeutique.

En cas de succès, ces expériences établiront une base solide pour l'utilisation d'antagonistes EphA4 dans la SLA et conduiront à la poursuite du développement de ces composés.

Philip Van Damme (Médecin, neurologue et docteur en science) travaille depuis 2008 dans le département neurologie du Pr Wim Robberecht à l'Hôpital universitaire de Louvain avec une spécialisation en neurophysiologie clinique et en maladies neuromusculaires. Il est également depuis 2009, professeur agrégé à l'Université Catholique de Louvain, investigateur clinique du fonds pour la recherche scientifique Vlaanderen et collaborateur scientifique au centre de recherche Vesalius, Institut flamand de biotechnologie à Louvain.

Les cinq publications du Pr Van Damme les plus importantes pour cette recherche sont :

- Van Hoecke, A., et al. EphA4 is a modifier of amyotrophic lateral sclerosis in rodent models and humans. *Nature Medicine*, 2012; 18 (9): 1418-1422
- Van Damme, P., et al. Expanded ATXN2 CAG repeat size in ALS identifies genetic overlap between ALS and SCA2. *Neurology* 76, 2066-2072 (2011).
- Schrooten, M., et al. Benefit of the Awaji diagnostic algorithm for amyotrophic lateral sclerosis: a prospective study. *Ann Neurol* 70, 79-83 (2011).
- Van Damme, P., et al. Progranulin functions as a neurotrophic factor to regulate neurite outgrowth and enhance neuronal survival. *J Cell Biol* 181, 37-41 (2008).
- Van Damme, P., et al. Astrocytes regulate GluR2 expression in motor neurons and their vulnerability to excitotoxicity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 104, 14825-14830 (2007).