

Le blocage de la protéine CD95L pour cibler les monocytes périphériques pro- inflammatoires dans la SLA comme approche thérapeutique innovante utilisable en clinique.

Acronyme : innateTARGET

Investigateur principal : Pr Jochen Weishaupt

Subvention : 98,500€

Durée du projet : deux ans



Résumé du projet

Les recherches récentes indiquent que les monocytes, cellules de type inflammatoire des globules blancs, pourraient avoir un rôle central dans le processus de la SLA. Il existe principalement deux types de monocytes : des monocytes « agressifs », pro-inflammatoires et des monocytes plus « régénérateurs » sans effets néfastes sur la neurodégénération. Par conséquent, les monocytes représentent une nouvelle cible thérapeutique prometteuse. Les médicaments agissant sur les monocytes n'auraient probablement pas besoin pour agir de passer la barrière hémato - encéphalique qui empêche de nombreux médicaments d'atteindre leur site d'action.

Nous avons démontré que la protéine CD95L déplace l'équilibre des monocytes au profit de monocytes plus agressifs provoquant une inflammation dans les maladies neurodégénératives.

Par conséquent, notre projet vise à évaluer **une molécule très innovante, première dans cette classe, la molécule (APG101)** qui est capable de bloquer efficacement les CD95L et empêche ainsi le passage des monocytes de type « régénérateurs » au type « agressifs ».

.Cette nouvelle molécule (des laboratoires Apogenix) a déjà bénéficié, non seulement d'expérimentations précliniques chez des souris et des singes mais est aussi en cours de développement clinique dans d'autres maladies (glioblastome multiforme, syndromes myélodysplasiques). Les premiers résultats sont très encourageants tant du point de vue de l'efficacité que de la tolérance et de la toxicité.

De ce fait, même si notre étude apportera des réponses importantes à de récentes questions scientifiques soulevées dans la SLA, le projet est clairement orienté pour apporter les données finales pour tester directement dans un essai clinique l'APG101.

Notre étude a comme objectif de fournir l'ensemble des données précliniques nécessaires au démarrage d'un essai clinique dans la SLA. En collaboration avec le centre allemand de recherche contre le cancer allemand (DKFZ) et Apogenix GmbH (Heidelberg, Allemagne), nous allons tester différentes protéines de fusion bloquant spécifiquement les CD95L. La protéine de fusion CD95ECD-Fc humanisée APG101 (Apocept) a très récemment été testée avec succès dans une autre indication neurologique dans une étude clinique (voir www.apogenix.de)

Jochen Weishaupt est Professeur en neurologie, spécialiste des pathologies neurodégénératives. Il est directeur de recherche en neurologie moléculaire et neurologue senior dans le département de neurologie de l'université d'Ulm. Il coordonne également le réseau SLA.

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

1. C. Ingre, J.E. Landers, N. Rizik, A.E. Volk, C. Akimoto, A. Birve, A. Hübers, P.J. Keagle, K. Piotrowska, R. Press, P.M. Andersen, A.C. Ludolph, J.H. **Weishaupt**. A novel phosphorylation site mutation in profilin 1 revealed in a large screen of US, Nordic, and German amyotrophic lateral sclerosis/frontotemporal dementia cohorts. *Neurobiol Aging*, 2012 Nov 8. [Epub ahead of print]
2. T. Frank, F. Klinker, B.H. Falkenburger, R. Laage, F. Lühder, B. Göricke, A. Schneider, H. Neurath, H. Desel, D. Liebetanz, M. Bähr, J.H. **Weishaupt**. PEGylated Granulocyte-Colony Stimulating Factor conveys long-term neuroprotection and improves functional outcome in a model of Parkinson's disease. *Brain*, 2012, 135: 1914-25.
3. P. Krumova, E. Meulmeester, M. Garrido, M. Tirard, H.-H. Hsiao, P. Karpinar, Zweckstetter, H. Urlaub, N. Brose, S. Kügler, F. Melchior, M. Bähr, J.H. **Weishaupt**. Sumoylation regulates α -synuclein toxicity and aggregation. *J Cell Biol*, 2011, 194: 49-60.
4. S. Ganesan, G. Rohde, K. Eckermann, K. Sroka, M.K. Schaefer, C.P. Dohm, P. Kermer, G. Haase, F. Wouters, M. Bähr, J.H. **Weishaupt**. Mutant SOD1 detoxification mechanisms in intact single cells. *Cell Death Differ*, 2008, 15: 312-21.
5. K. Meuer, I.E. Suppanz, P. Lingor, V. Planchamp, B. Göricke, L. Fichtner, G.H. Braus, Dietz G.P., S. Jakobs, M. Bähr, J.H. **Weishaupt**. Cyclin-dependent kinase 5 is an upstream regulator of mitochondrial fission during neuronal apoptosis. *Cell Death Differ*, 2007, 14: 651-61.