



Analyse métabolomique par spectroscopie par résonance magnétique au proton dans le sérum et le liquide céphalo-rachidien (LCR) de patients atteints de SLA

Investigateur : Dr Martin R. Turner
Oxford, Royaume-Uni



Financement : 143 000€

Durée du projet : Deux ans



L'identification de biomarqueurs pour la SLA, est une priorité de recherche. Le diagnostic dépend de l'avis et de l'expérience du neurologue et de l'élimination d'autres diagnostics. En plus de l'objectif de réduction du retard diagnostic moyen actuel de près d'un an, les biomarqueurs pour la SLA pourraient être utilisés comme paramètres objectifs dans les essais thérapeutiques et pour identifier de nouvelles cibles thérapeutiques. Ils pourraient également permettre la prise en charge individualisée des malades.

Le liquide céphalorachidien dans lequel baignent le cerveau et la moelle épinière est une source potentielle de biomarqueurs, ils peuvent aussi être détectés dans le sang (sérum).

L'étude d'Oxford sur les biomarqueurs dans les Maladies du motoneurone (étude 'BioMOx') a permis de créer une banque de sérum et de LCR d'un nombre important de patients cliniquement bien caractérisés, comprenant un suivi longitudinal avec des échantillons prélevés tous les mois au cours de la maladie. Une banque d'échantillons provenant de témoins du même âge en bonne santé a également été réalisée.

La phase de «découverte» de cette application utilisera une méthode de détection ultrasensible appelée Métabolomique par Spectroscopie au Proton qui permet de caractériser l'ensemble des métabolites présents dans une cellule. L'utilisation d'outils de pointe en bio-informatique permettra d'identifier quelles sont les molécules ou les groupes de molécules qui sont le plus spécifique des patients SLA comparativement aux témoins sains, et qui pourraient être corrélés à des taux de progression ou autres différences phénotypiques au sein du groupe de patients.



L'analyse des profils de métabolites pourra permettre d'identifier de nouvelles pistes de pathogénèse et de nouvelles pistes thérapeutiques.

Des réactions immunes inflammatoires existent dans la SLA au niveau cérébral et de la moelle épinière mais il n'est pas clair si elles ont un effet primaire destructeur ou protecteur. Le projet mesurera des marqueurs spécifiques de l'inflammation et des marqueurs de perte cellulaire dans le LCR et dans le sérum pour identifier une signature spécifique de la SLA.

Analyse métabolomique

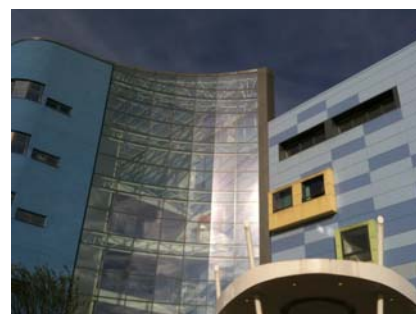
La métabolomique consiste en l'analyse qualitative, quantitative et globale des métabolites d'un système biologique (cellules, tissus, fluides...). Les métabolites sont des petites molécules impliquées dans les voies anaboliques et cataboliques des cellules notamment. Ce sont des composés hydrosolubles de faible poids moléculaire représentés par les acides aminés, les acides organiques, les glucides et de petits peptides.

Spectrométrie par résonance magnétique du proton

Basée sur le même principe physique que l'IRM, la spectrométrie par résonance magnétique du proton est une technique qui fournit des informations sur le métabolisme de cellules qui constituent les tissus. Son but est de détecter toutes variations de la concentration de certains métabolites caractérisant ainsi des pathologies. Par différentes méthodes de localisation, l'obtention de spectres permet la quantification de ces métabolites résonants à des fréquences spécifiques. Cette méthode requiert une préparation d'échantillons minimale et représente un coût relativement modéré. Contrairement aux autres techniques analytiques, elle est non destructive, les échantillons peuvent être utilisés plusieurs fois. Elle ne requiert pas d'hypothèse préalable permettant la recherche exhaustive de métabolites caractéristiques de la SLA.

Martin R. Turner est Neurologue praticien, chercheur et Consultant scientifique auprès de la Motor Neuron Disease Association Lady Edith Wolfson. Il a reçu en 2012 le prix du meilleur jeune investigateur par l'ENCALS (European Network for the Cure of ALS). Il est Co-Directeur du centre "Oxford MND Care and Research Centre" ("www.oxfordmnd.net").

Ce projet sera mené à l'université d'Oxford au sein du département: Nuffield Department of Clinical Neurosciences, en collaboration avec le Dr Nicola Sibson (Gray Institute for Radiation Oncology & Biology) et le Dr Daniel Anthony (Department de Pharmacologie).





Publications récentes sur la recherche de biomarqueurs :

- Menke RAL, Abraham I, Thiel CS, Filippini N, Knight S, Talbot K, **Turner MR**. Fractional anisotropy in the posterior limb of the internal capsule as a prognostic marker in amyotrophic lateral sclerosis. *Archives of Neurology* 2012; in press.
- Otto M, Bowser R, **Turner MR**, Berry J, Brettschneider J, Connor J, Costa J, Cudkowicz M, Glass J, Jahn O, Lehnert S, Malaspina A, Parnetti L, Petzold A, Shaw P, Sherman A, Steinacker P, Süßmuth S, Teunissen T, Tumani H, Wuolikainen A, Ludolph A. Roadmap and standard operating procedures for biobanking and discovery of neurochemical markers in ALS. *Amyotrophic Lateral Sclerosis* 2012; 13: 1-10.
- Evans MC, Modo M, Talbot K, Sibson N, **Turner MR**. Magnetic resonance imaging of pathological processes in rodent models of amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotrophic Lateral Sclerosis* 2012; 13: 288-301.
- Bowser R, **Turner MR**, Shefner J. Biomarkers in amyotrophic lateral sclerosis: opportunities and limitations. *Nature Reviews Neurology* 2011; 7: 631-8.
- Kiernan MC, Vucic S, Cheah B, **Turner MR**, Eisen A, Hardiman O, Burrell J, Zoing MC. Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Lancet* 2011; 377: 942-55.
- Douaud G, Filippini N, Knight S, **Turner MR**. Integration of structural and functional MRI in amyotrophic lateral sclerosis. *Brain* 2011; 134: 3467-76.

