



Innover pour sauver

À CAEN • LILLE • MARSEILLE • MONTPELLIER • STRASBOURG • TOULOUSE • EN REGION PARISIENNE

La Fondation pour la Recherche Médicale attribue 4,4 millions d'euros à 8 recherches innovantes pour lutter contre la maladie d'Alzheimer.

La Fondation pour la Recherche Médicale (FRM) vient de sélectionner 8 projets de recherche parmi 52 demandes reçues, dans le cadre de son appel à projets portant sur les mécanismes fondamentaux de la maladie d'Alzheimer. 8 projets seront financés pendant 3 ans. Il s'agit d'un engagement majeur de la FRM pour la recherche sur la maladie d'Alzheimer dans la lignée de ses campagnes de mobilisation du grand public à l'occasion de la Journée mondiale de lutte contre la maladie d'Alzheimer, « Une Journée pour se souvenir ».

Avec 4,4 millions d'euros investis dans cet appel à projets, la FRM se positionne en 2019 comme le 1^{er} acteur caritatif de la recherche biomédicale française sur la maladie d'Alzheimer.

INVITATION

Le lundi 23 mars

Le lundi 23 mars, une réunion de lancement des projets soutenus est organisée à la FRM, en présence des chercheurs porteurs des 8 projets lauréats.

de 10h à 14h15
FRM, 54 rue de Varenne,
75 007 Paris,
(Participation au déjeuner
incluse)

La Fondation pour la Recherche Médicale vous invite à partager ces échanges en vous accréditant auprès de valerie.riedinger@frm.org

Un investissement ambitieux et durable dans les maladies neurodégénératives

La FRM a décidé de donner une impulsion particulière à la recherche sur les maladies neurodégénératives et notamment sur la maladie d'Alzheimer. Ces maladies touchent en effet un nombre important de personnes, à différents âges de la vie, et parmi elles, la maladie d'Alzheimer est la plus fréquente : 900 000 personnes en souffrent actuellement en France. Mais à ce jour, aucun traitement curatif n'a encore été trouvé et nous n'arrivons toujours pas à poser de diagnostic précoce avant même les 1^{ers} symptômes. **C'est de la recherche que viendra la solution.**

L'appel à projets a été lancé en 2019 auprès de l'ensemble des laboratoires de recherche académique français et ciblait 2 axes innovants :

- Les projets proposés devaient être **pluridisciplinaires** (2 équipes de 2 disciplines différentes à minima dont une travaillant déjà dans le champ de la maladie d'Alzheimer) et démontrer une intégration des équipes et non relever d'une simple juxtaposition de compétences. Ce sont les apports mutuels entre disciplines, la coexistence de différents points de vue qui pourront, selon la FRM, aboutir à des hypothèses nouvelles.
- Sur le fond, les projets proposés devaient s'attacher à **décrypter les mécanismes fondamentaux de la**

maladie et porter sur les aspects moléculaires, cellulaires, translationnels et intégrés de la physiopathologie et de l'évolution de la maladie d'Alzheimer et des pathologies apparentées.

L'ensemble des grandes équipes françaises travaillant sur la maladie ont postulé. 52 dossiers ont été jugés éligibles, qui impliquaient environ 140 équipes. Au terme de la procédure de sélection des candidatures, 8 projets de recherche viennent d'être retenus, avec une dotation maximale de 600 000 € par projet. Cet apport financier permettra de financer durant 2 ou 3 ans les frais de salaires, d'équipement et de fonctionnement.



« La FRM poursuit en 2020 son action en lançant un nouvel appel à projets élargi à toutes les maladies neurodégénératives. Doté de 5 millions d'euros, il permettra de financer 8 à 10 nouveaux projets à la fin de l'année 2020. L'ambition de ce programme inédit est d'explorer de nouvelles hypothèses sur les mécanismes qui sous-tendent l'apparition et l'évolution des maladies neurodégénératives et faire émerger de nouveaux concepts pour demain enfin, trouver de nouvelles pistes diagnostiques et thérapeutiques. »

Valérie Lemarchandel, Directrice scientifique de la FRM.



RENDEZ-VOUS

À l'occasion de la Journée mondiale de lutte contre la maladie d'Alzheimer, le lundi 21 septembre 2020, la FRM organisera sa nouvelle campagne de sensibilisation et d'appel aux dons au profit de la recherche sur la maladie d'Alzheimer en partenariat avec les plus grandes chaînes de télévision françaises.



Au service de la recherche et de la santé depuis plus de 70 ans, la FRM est le 1^{er} financeur caritatif de la recherche biomédicale française dans son ensemble. Elle finance chaque année plus de 400 nouvelles recherches avec un objectif : concourir au développement d'une recherche innovante et pionnière, porteuse de progrès médicaux pour tous. Indépendante, l'action de la FRM est rendue possible par la seule générosité de ses donateurs, testateurs et partenaires. Plus d'informations : www.frm.org.

CONTACTS PRESSE

FONDATION POUR LA RECHERCHE MÉDICALE
Valérie Riedinger
01 44 39 75 57
valerie.riedinger@frm.org

WE AGENCY
Marjorie Rigouste
01 44 37 22 47 / 06 70 98 11 06
marjorie.rigouste@we-agency.fr

Les 8 recherches innovantes financées par la FRM

1

LILLE • STRASBOURG

Explorer les origines de la maladie d'Alzheimer pour développer de nouveaux outils diagnostiques et thérapeutiques

La maladie d'Alzheimer est caractérisée par une dégénérescence de certains neurones suite à la l'accumulation d'une protéine de forme anormale dans le cerveau, la protéine Tau. Luc Buée, Franck Martin et leurs équipes ont identifié des formes encore inconnues de protéines Tau, qui sont présentes au tout début de la maladie. Les chercheurs souhaitent comprendre comment ces protéines Tau se créent et comment elles participent à la dégénérescence neuronale. Il s'agira aussi de tester des stratégies qui empêchent leur formation afin de bloquer ou ralentir la mort des neurones. Ce projet pourrait ainsi apporter des informations précieuses pour le diagnostic précoce et le traitement de la pathologie.

« Nos résultats préliminaires nous montrent que la protéine Tau n'est pas correctement produite dans la maladie d'Alzheimer. Ces changements pourraient-ils expliquer la dégénérescence des cellules nerveuses et apporter de nouveaux espoirs dans les stratégies thérapeutiques de la maladie d'Alzheimer ? C'est tout l'objet de notre projet ! »



Luc Buée dirige le Centre de Recherche « Lille Neuroscience & Cognition » où il anime l'équipe « Alzheimer et Tauopathies » à Lille.

Franck Martin mène sa thématique au sein de l'équipe « Evolution des Systèmes d'initiation de la Traduction chez les eucaryotes » dirigée par Gilbert Eriani à l'Institut de biologie moléculaire et cellulaire de Strasbourg.

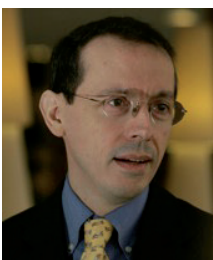
2

FONTENAY-AUX-ROSES · GIF-SUR-YVETTE · EVRY

Des « mini-cerveaux » humains pour l'étude des phases précoces de la maladie d'Alzheimer

Le projet mené par Jean-Philippe Deslys, François Treussart et Marco-Antonio Mendoza-Parra fait appel à une approche innovante : ils utilisent des organoïdes cérébraux, sortes de « mini-cerveaux », des structures cellulaires en 3 dimensions, pour mimer des cerveaux humains atteints de la maladie d'Alzheimer. Grâce à ces organoïdes, les chercheurs souhaitent étudier les modifications du fonctionnement cérébral qui précèdent ou coïncident avec l'agrégation et la propagation des protéines impliquées dans le développement de la pathologie. Leur étude, qui allie analyse génétique et exploration de l'activité neuronale dans l'espace et à différents stades de maturité, permettra d'identifier de nouveaux mécanismes fondamentaux à l'origine de la maladie d'Alzheimer.

« L'apparition de ces agrégats protéiques repose sur des mécanismes qui échappent aux techniques classiques d'analyse et nous espérons, grâce à ces nouvelles approches, changer de paradigme pour comprendre les premières phases de la maladie ».



Jean-Philippe Deslys dirige le « Service d'étude des Prions et Infections Atypiques » au CEA de Fontenay-aux-Roses (Université Paris-Saclay).

François Treussart dirige l'équipe « Biophotonique et Physiopathologie des Synapses » au Laboratoire Lumière, Matière et Interfaces (FRE2036 CNRS, ENS Paris-Saclay, CNRS, Univ. Paris-Saclay, CentraleSupélec) à Gif-sur-Yvette.

Marco-Antonio Mendoza-Parra dirige l'équipe « SysFate » à l'UMR 8030 « Génomique Métabolique », au sein du Genoscope à Evry (Université Paris-Saclay).

3

MONTPELLIER

Prévenir la maladie d'Alzheimer par un transfert de gène dans le cerveau

La maladie d'Alzheimer est associée à des rythmes anormaux dans les réseaux cérébraux qui se manifestent par des crises d'épilepsie légères. Des recherches ont montré que l'augmentation de la production de la protéine Nav1.1 dans le cerveau de souris modèles de la maladie d'Alzheimer, prévenait les anomalies de rythmes cérébraux et les anomalies cognitives associées à la pathologie. Durant leur projet, Eric Kremer, Tangui Maurice et leurs équipes souhaitent mettre au point une technique pour transférer le gène nécessaire à la production de Nav1.1 directement dans le cerveau pour rétablir un rythme normal de synchronisation. Il s'agira ensuite de tester cette méthode sur différents modèles animaux afin de déterminer si elle permet de prévenir, arrêter ou inverser les symptômes liés à la maladie d'Alzheimer. Cette approche innovante pourrait permettre d'aboutir à des avancées thérapeutiques basées sur le transfert de gènes qui compléteraient les médicaments déjà sur le marché.

« Compte tenu des résultats encourageants de l'injection de cellules sur-produisant Nav1.1 chez l'animal, nous avons bon espoir qu'une approche simplifiée utilisant le transfert de gènes nous permettra de confirmer ces résultats et ainsi de déboucher sur des essais chez les patients. »



Eric Kremer dirige l'équipe « Adénovirus Récepteurs, Trafic Intracellulaire et Vectorologie » à l'Institut de Génétique Moléculaire de Montpellier.

Tangui Maurice dirige l'équipe « Neuroprotection endogène dans les maladies neurodégénératives » au laboratoire « Mécanismes moléculaires dans les démences neurodégénératives » à Montpellier

4

LILLE · ILLKIRCH

Explorer l'impact de la protéine BIN1 sur le développement de la maladie d'Alzheimer

Ces dernières décennies, les approches en génétique ont permis d'identifier plusieurs dizaines de gènes qui interviendraient dans la maladie d'Alzheimer. Les équipes de Jean-Charles Lambert et Yann Hérault s'intéressent à l'un d'entre eux, le gène BIN1, nécessaire à la fabrication de la protéine correspondante. Des études ont montré que la protéine BIN1 pourrait avoir une fonction importante au niveau de la synapse, une structure de communication entre les neurones. Les synapses sont détériorées très précocement au cours du développement de la maladie : cela explique pourquoi les chercheurs souhaitent mieux comprendre le rôle normal de BIN1 au niveau des synapses, et explorer son impact en condition pathologique. Ce projet pourrait ouvrir de nouvelles pistes de recherche dans la maladie.

« Ce projet devrait nous permettre de mieux comprendre le rôle d'un des facteurs de risque les plus importants pour la maladie d'Alzheimer. A terme, ceci pourra nous conduire à proposer de nouvelles approches thérapeutiques en ciblant des mécanismes essentiels au développement de la maladie. »



Jean-Charles Lambert dirige l'équipe « Déterminants moléculaires de la maladie d'Alzheimer et des troubles cognitifs » à l'Institut Pasteur de Lille.

Yann Hérault dirige l'équipe « Physiopathologie des aneuploidies, gène à effet de dose et Trisomie 21 » à l'Institut de Génétique et de biologie moléculaire et cellulaire d'Illkirch.

5

STRASBOURG · ILLKIRCH

Lever un voile sur la vulnérabilité des femmes à la maladie d'Alzheimer

Les femmes présentent un déclin cognitif plus important que les hommes lors des phases précoces de la maladie d'Alzheimer : cette différence pourrait s'expliquer par un déficit de connexion, chez les femmes, entre deux régions du cerveau importantes pour la mémoire. Chantal Mathis, Laura-Adela Harsan, Etienne Challet et leurs équipes explorent cette vulnérabilité. A cette fin, les chercheurs caractériseront par imagerie ces déficits de connexions, chez des souris modèles de la maladie d'Alzheimer qui effectuent des tâches de mémoire. Par ailleurs, ils rechercheront aussi des perturbations du rythme activité-repos et de l'architecture du sommeil, troubles affectant le fonctionnement de ces connexions. Leur projet devrait apporter de nouvelles pistes pour améliorer la prise en charge de la maladie.

« Notre projet devrait permettre de mieux comprendre la vulnérabilité du cerveau féminin à l'émergence de la maladie d'Alzheimer. En établissant pour chaque sexe un profil spécifique de perturbations de la connectivité cérébrale associés aux tout premiers troubles de la mémoire, nous espérons contribuer à une meilleure prise en compte du genre dans la recherche préclinique, dans les outils de diagnostic et pour une prise en charge personnalisée des patients. »



Chantal Mathis dirige l'équipe « Etude neurobiologique de la genèse des réseaux de l'apprentissage et de leur modulation au sein du laboratoire de Neurosciences Cognitives et Adaptatives à Strasbourg.

Laura-Adela Harsan dirige l'équipe « Imagerie Multimodale Intégrative en Santé » au Laboratoire des sciences de l'Ingénieur, de l'Informatique et de l'Imagerie d'Illkirch.

Etienne Challet dirige l'équipe « Horloges Circadiennes et Métabolisme » de l'Institut des Neurosciences Cellulaires et Intégratives à Strasbourg.

6

MARSEILLE · CAEN

MT5-MMP, une nouvelle protéine cible dans la maladie d'Alzheimer ?

Santiago Rivera, Patrick Dallemagne et leurs équipes s'intéressent à une protéine cérébrale, MT5-MMP, dont ils ont récemment montré l'implication lors du développement de la maladie d'Alzheimer dans des modèles précliniques. Les chercheurs pensent que MT5-MMP serait située au carrefour de plusieurs processus pathologiques de la maladie, et pourrait constituer une cible thérapeutique pertinente. Les chercheurs vont se pencher plus précisément sur son action en développant des molécules capables de réguler son fonctionnement dans des cellules neurales humaines en culture et au sein de modèles animaux de la pathologie. Ce projet pourrait ainsi permettre de mieux comprendre les mécanismes impliqués dans la maladie d'Alzheimer en vue de mettre au point de nouvelles stratégies thérapeutiques.

« Dans la mesure où aucun traitement efficace n'existe à ce jour, toute nouvelle découverte scientifique ou technique peut à terme représenter un progrès significatif dans l'amélioration de la prise en charge des patients. »



Santiago Rivera dirige l'équipe « Plasticité et Dégénérescence Neurales » à l'Institut de Neurophysiopathologie de Marseille.

Patrick Dallemagne dirige le « Centre d'Etudes et de Recherche sur le Médicament de Normandie » à Caen.

7

TOULOUSE

Vers la mise au point de nouveaux biomarqueurs de la maladie d'Alzheimer

La maladie d'Alzheimer conduit à une dégénérescence progressive des neurones du cerveau. Les chercheurs pensent que les phénomènes inflammatoires et les infections par des pathogènes sont des éléments qui pourraient moduler le cours de cette neurodégénérescence. Les globules blancs, des cellules immunitaires chargées de protéger l'organisme, reflètent l'impact de microbes ayant infecté le cerveau d'un patient au cours de sa vie. Les caractéristiques moléculaires des globules blancs sanguins pourraient donc être utilisées comme biomarqueurs pour prédire le déclin cognitif des patients. Les équipes d'Elsa Suberbielle, de Nicolas Blanchard et de Nicolas Fazilleau souhaitent, en collaboration avec Bruno Vellas et les chercheurs du Gérontopôle toulousain, étudier cette hypothèse en utilisant une combinaison de technologies de pointe. Découvrir de tels biomarqueurs est essentiel pour mieux diagnostiquer et, à terme, vaincre la maladie d'Alzheimer.

« Les résultats de cette étude vont nous permettre de mieux comprendre comment les infections auxquelles nous faisons face tout au long de nos vies peuvent affecter des années plus tard la neurodégénérescence. Cela nous permettra donc de définir des biomarqueurs plus précis et prédictif de la maladie dans l'espoir, un jour, de l'empêcher de se produire. »



Elsa Suberbielle travaille dans l'équipe « Pathogenèse des infections virales du système nerveux central adulte et en développement » au Centre de Physiopathologie de Toulouse-Purpan.

Nicolas Blanchard dirige l'équipe « Parasites eucaryotes intracellulaires : immunité et chimiorésistance » au Centre de Physiopathologie de Toulouse-Purpan.

Nicolas Fazilleau dirige l'équipe « Cellules présentatrices de l'antigène et réponses T CD4 » au Centre de Physiopathologie de Toulouse-Purpan.

8

PARIS · FONTENAY-AUX-ROSES

Vers une nouvelle piste de traitement pour freiner la progression de la maladie d'Alzheimer dans le cerveau

Antoine Triller, Ronald Melki, Terence Strick et leurs équipes s'intéressent aux mécanismes moléculaires impliqués dans la propagation de la maladie d'Alzheimer dans le cerveau. La dégénérescence des neurones, observée au cours de la maladie, est liée à l'accumulation dans les neurones de protéines anormales qui sont capables de se propager. Les neurones malades contaminent ainsi les neurones sains adjacents en interagissant avec des protéines présentes sur leur membrane externe. C'est cette interaction qui intéresse les chercheurs : ils souhaitent développer des molécules capables de la bloquer, et ainsi freiner la propagation des agrégats protéiques dans le cerveau et donc l'évolution de la maladie. Ce projet pourrait donc aboutir à une approche thérapeutique innovante dans la maladie d'Alzheimer.

« L'originalité de la démarche résulte de la combinaison de méthodes quantitatives de biologie cellulaire, de biologie structurale et de biophysique. Cette approche multidisciplinaire permettra l'identification des molécules ayant un potentiel thérapeutique. »



Antoine Triller dirige l'Institut de biologie de l'Ecole normale supérieure à Paris et est à la tête de l'équipe « Biologie cellulaire de la synapse ».

Ronald Melki dirige l'équipe « Repliement et agrégation protéique dans les maladies neurodégénératives » à l'Institut François Jacob du CEA à Fontenay-aux-Roses.

Terence Strick dirige l'équipe « Moteurs et machines moléculaires » à l'Institut de biologie de l'Ecole normale supérieure à Paris.