



## « Plan Maladies Neurodégénératives, organisation et premier bilan »

### Séance thématique

**Mercredi 12 avril 2017 de 14 h 00 à 17 h 00**

*Salle Parmentier (ex. polyvalente)  
Faculté de Pharmacie de Paris  
Université Paris Descartes  
4 avenue de l'Observatoire Paris 6*

### Programme

- 14 h 00 **Ouverture de la séance par Claude VIGNERON**, *Président de l'Académie nationale de Pharmacie*
- 14 h 05 **Introduction de la séance par Étienne HIRSCH**, *membre associé de l'Académie nationale de Pharmacie et Président du COPIL Recherche et Directeur de l'ITMO Neurosciences, sciences cognitives, neurologie et psychiatrie*
- 14 h 10 « **Présentation du Plan** » (20 min)  
Étienne HIRSCH, *membre associé de l'Académie nationale de Pharmacie et Président du COPIL Recherche* et Michel CLANET, *Président du Comité de suivi du Plan « Maladies neurodégénératives »*.
- 14 h 30 « **Les maladies neurodégénératives sont-elles toutes des maladies à prion** » (20 min + 10 min discussion)  
Ronald MELKI, *DR CNRS, Institut des Neurosciences, Paris Saclay*  
L'agrégation de protéines exprimées par nos cellules est la signature moléculaire des maladies neurodégénératives d'Alzheimer, de Parkinson, de Huntington, etc... mais aussi de la maladie de Creutzfeldt-Jacob. Chacune de ces maladies est caractérisée par la nature de la protéine qui s'agrège. Il s'agit du peptide amyloïde et de la protéine Tau dans la maladie l'Alzheimer, de l'alpha-synucléine dans la maladie de Parkinson, de la huntingtine dans la maladie de Huntington, de la protéine prion PrP dans la maladie de Creutzfeldt-Jacob.  
Les formes agrégées du peptide amyloïde, de la protéine Tau ou de l'alpha-synucléine partagent avec la forme agrégée pathologique de la protéine prion un certain nombre de propriétés. En effet, l'injection d'homogénats de cerveaux de patients ayant développé une maladie d'Alzheimer ou de Parkinson dans celui d'animaux modèles de chacune de ces maladies entraîne l'apparition de formes agrégées du peptide amyloïde, de la protéine Tau ou de l'alpha-synucléine, tout comme l'injection d'homogénats de cerveaux de patients ayant développé la maladie de Creutzfeldt-Jacob à des animaux modèles entraîne l'apparition de formes agrégées pathologique de la protéine prion. De plus, il a été rapporté que les agrégats d'alpha-synucléine se propagent dans le cerveau à la manière de la forme pathologique de la protéine prion dans la maladie de Creutzfeldt-Jacob puisque ces agrégats envahissent des greffes de neurones embryonnaires, implantées dans le cerveau de malades souffrant de la maladie de Parkinson pour compenser la perte de neurones dopaminergiques. Enfin, les agrégats protéiques apparaissent dans des régions et semblent se propager le long de circuits bien définis, caractéristiques de chacune de ces maladies.

La fixation, internalisation, transport, amplification par le recrutement de la protéine endogène saine dans les cellules naïves et export de formes agrégées de l'alpha-synucléine, de la huntingtine et de la protéine Tau seront décrits. Un parallèle sera établi entre différentes « souches » de prions et des agrégats d'alpha-synucléine qui diffèrent par leur structure moléculaire intime qui entraînent une fois injectés à des animaux modèles l'apparition de différentes synucleinopathies (maladie de Parkinson ou Atrophie MultiSystématisée). Les bases moléculaires des souches seront expliquées et des approches thérapeutiques visant la propagation d'agrégats protéiques délétères seront proposées.

#### Références:

- Bousset L et al., 2013. Structural and functional characterization of two alpha-synuclein strains. *Nat. Commun.* 4, 2575.
- Brahic M et al., 2016. Axonal transport and secretion of fibrillar forms of a-synuclein, Ab42 peptide and HTTExon 1. *Acta Neuropathol* 131: 539 – 548
- Brundin P et al., 2010. Prion-like transmission of protein aggregates in neurodegenerative diseases. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 11, 301-307.
- Clavaguera F et al., 2014. Peripheral administration of tau aggregates triggers intracerebral tauopathy in transgenic mice. *Acta Neuropathol*, 127, 299-301.
- Eisele YS et al., 2010. Peripherally applied Abeta-containing inoculates induce cerebral betaamyloidosis. *Science*, 330, 980-982.
- Freundt EC et al., 2012. Neuron-to-neuron transmission of-synuclein fibrils through axonal transport. *Ann Neurol*, 72, 517-524.
- Frost B et al., 2009. Propagation of tau misfolding from the outside to the inside of a cell. *J Biol Chem*, 284, 12845-12852.
- Li JY et al., 2008. Lewy bodies in grafted neurons in subjects with Parkinson's disease suggest host-to-graft disease propagation. *Nat Med*, 14, 501-503.
- Peelaerts W et al., 2015. [α-Synuclein strains cause distinct synucleinopathies after local and systemic administration](#). *Nature*. 522, 340-344.
- Ren PH et al., 2009. Cytoplasmic penetration and persistent infection of mammalian cells by polyglutamine aggregates. *Nat. Cell Biol.* 11, 219-225.
- Sanders DW et al., 2014. Distinct tau prion strains propagate in cells and mice and define different tauopathies. *Neuron*. 82, 1271-1288.
- Shrivastava AN et al., 2015. α-synuclein assemblies sequester neuronal α3-Na+/K+-ATPase and impair Na+ gradient. *EMBO J.* 34, 2408-2423.

### 15 h 00 « Pistes thérapeutiques pour la neuroprotection et le traitement symptomatique des maladies neurodégénératives » (20 min + 10 min discussion)

Pr Olivier BLIN, *Centre de Pharmacologie Clinique et Evaluation Thérapeutique, APHM, UHC La Timone, Marseille*

Les maladies neurodégénératives concernent directement plus d'un million de patients en France. Avec le vieillissement de la population, ce nombre devrait encore augmenter dans un proche futur. Ces maladies ont un impact majeur sur les patients, leur famille et leur entourage, accentué par l'absence de traitement modifiant leur évolution. Une meilleure compréhension des bases moléculaires de ces maladies, de leur histoire naturelle et la reconnaissance du rôle positif de la prise en charge ont permis de proposer de nouvelles pistes thérapeutiques, médicamenteuses ou non médicamenteuses. Il est donc probable que le panorama, aujourd'hui limité à des traitements symptomatiques puisse se modifier rapidement. Toutefois, pour limiter les échecs observés récemment dans le développement, il sera nécessaire de maîtriser des nouveaux biomarqueurs multimodaux et translationnels, les progrès offerts par la modélisation, d'être capable de stratifier les groupes de patients, d'évaluer la sévérité de symptômes pertinents, et ce de manière à mieux prédire la réponse thérapeutique

Dans le cadre des nouveaux essais qui vont être mis en place, nous examinerons les difficultés et controverses qui persistent dans l'optique de l'arrivée de nouveaux traitements.

### 15 h 30 « Essais cliniques dans les maladies neurodégénératives » (20 min + 10 min discussion)

Pr Olivier RASCOL, *Département de Pharmacologie clinique et Neurosciences, INSERM, CHU Toulouse.*

Résumé à venir.

### 16 h 00 TABLE RONDE

En présence de tous les conférenciers et

- Isabelle CLAVIER, MD, *Head of Translational Medicine Neuroscience Research Therapeutic Area Sanofi Chilly Mazarin*

- Damien TOULORGE, *PhD, CSO startup Encephra, IPEPS Institut du Cerveau et de la Moelle, La Salpêtrière, Paris*
- Ludovic LERICHE, *PhD, PhD Scientific Alliances Leader - Neurosciences*
- *Institut Roche, Boulogne Billancourt*

16 h 30 CONCLUSION - RECOMMANDATIONS

17 h 00 **Clôture par Claude VIGNERON**, *Président de l'Académie nationale de Pharmacie*