

Développement d'essais thérapeutiques précliniques chez les souris CCM

Gwénola Boulday

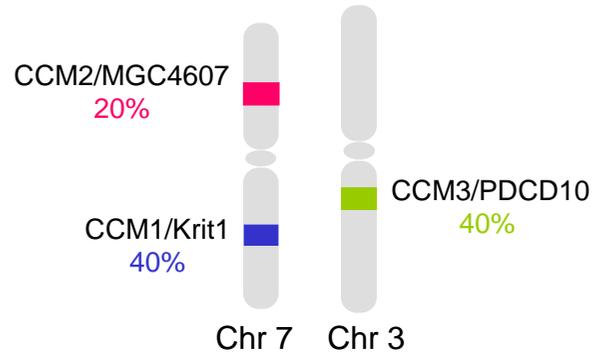
INSERM U1161

Faculté de Médecine Lariboisière

Paris

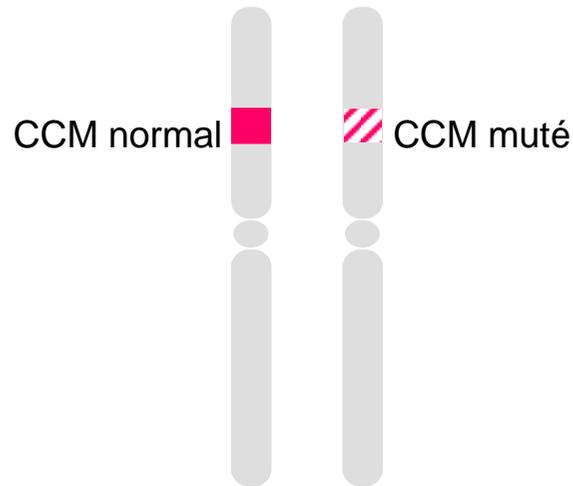
Angiomes Caverneux Familiaux CCM

➤ 3 gènes CCM identifiés



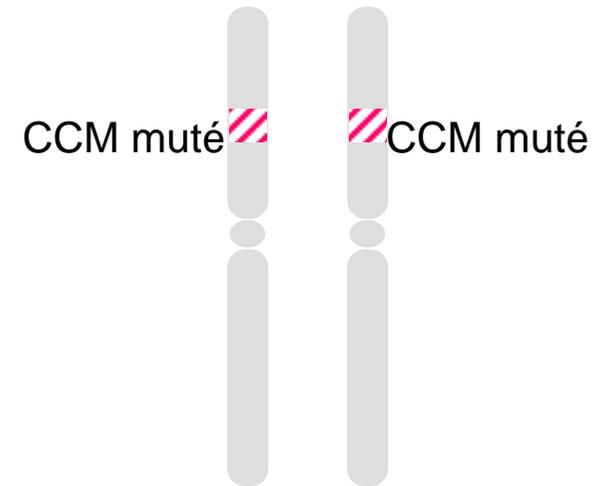
Chez les patients ayant la forme familiale CCM :

➤ Dans toutes les cellules



1 des 2 exemplaires du gène CCM est muté

➤ Dans les cellules du cavernome



Les 2 exemplaires du gène CCM sont mutés

Obtention de 3 modèles chez la souris qui reproduisent la maladie des patients CCM1, CCM2, CCM3

Invalidation d'un des gènes CCM

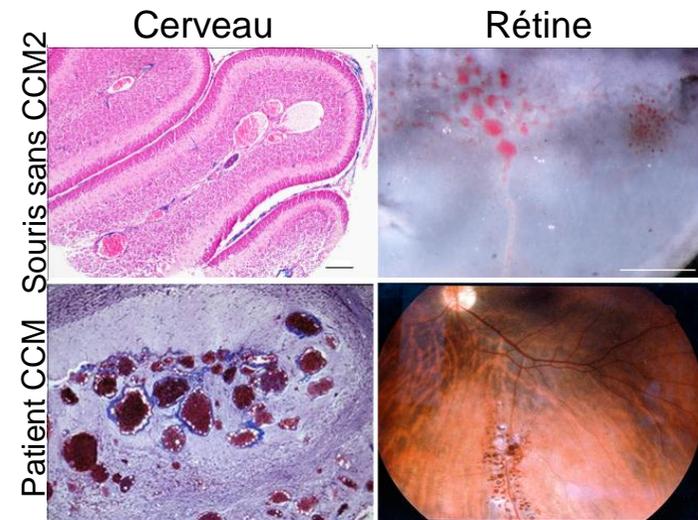
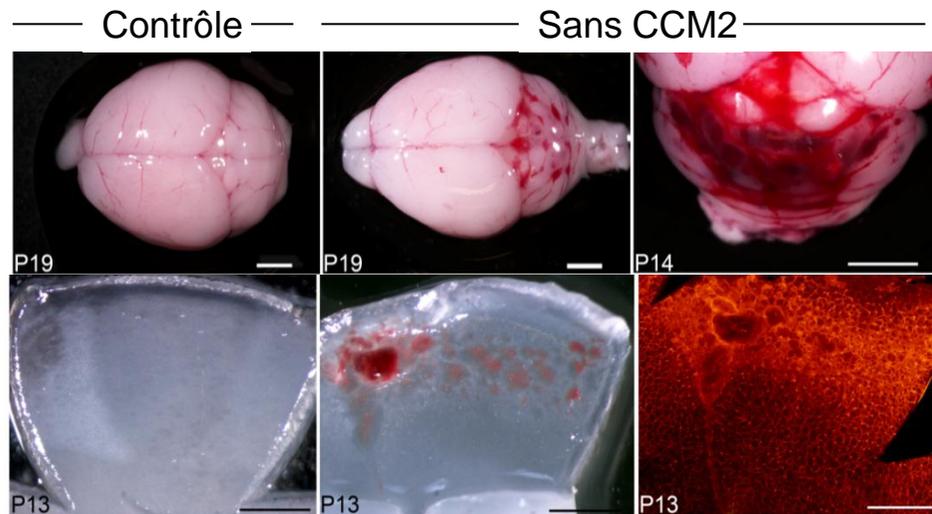
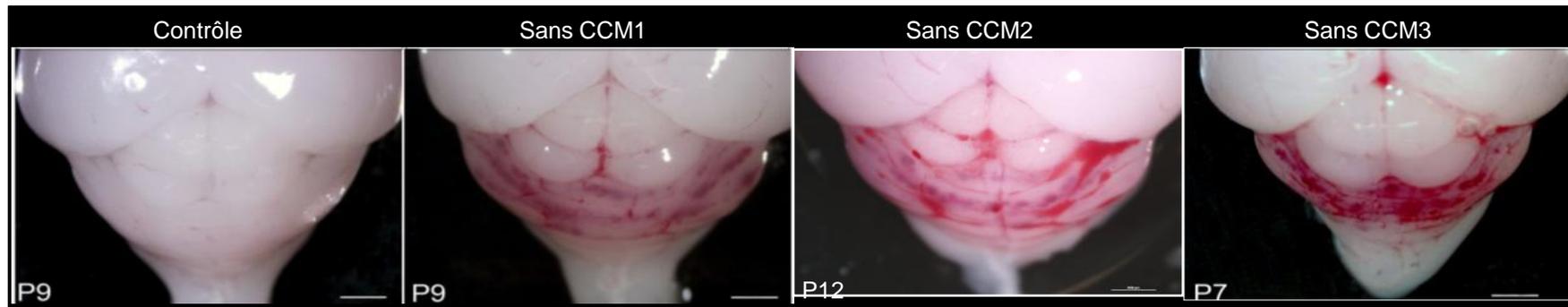
Tamoxifène



Après la naissance



Dans les Vaisseaux exclusivement



1. Explorer les mécanismes impliqués dans le développement des lésions en utilisant nos 3 modèles de souris CCM

- Présentation à l'AG de l'Association Cavernomes Cérébraux, Décembre 2012

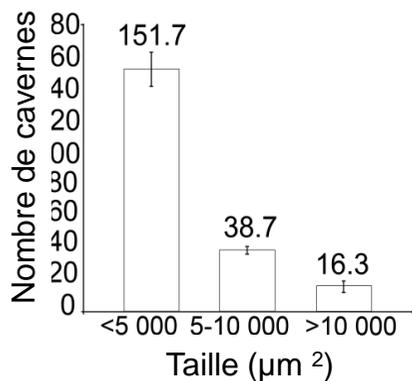
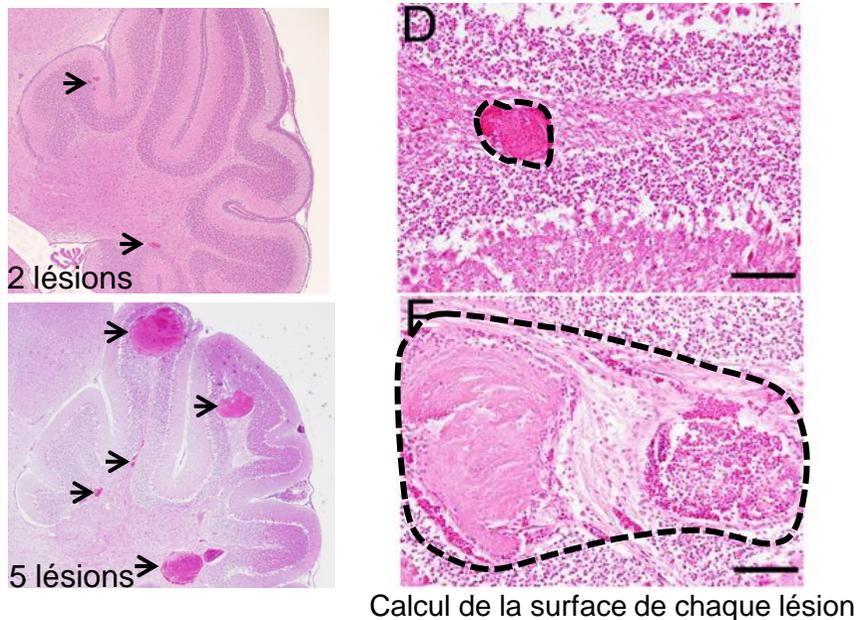
2. Développer des essais thérapeutiques pré-cliniques chez les souris CCM

- Objectifs : empêcher le développement et la régression de lésions existantes
- Paramètres à analyser
- Quel(s) agent(s) thérapeutique(s) tester
- Modèle murin : rapide (le gène est enlevé au 1^{er} jour après la naissance) / plus modéré (le gène est enlevé plus tardivement au cours de la vie)
- Technique de suivi : intérêt potentiel de l'IRM sur des modèles modérés à long terme

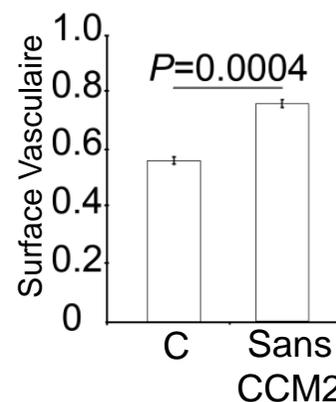
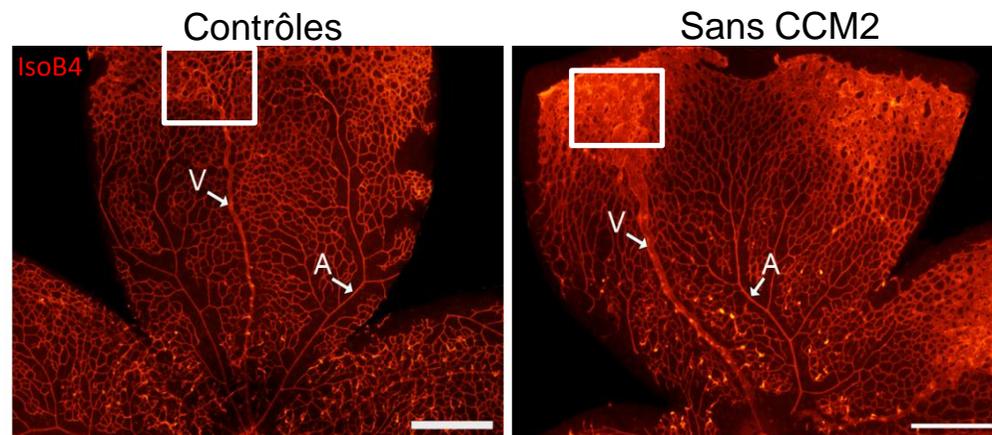
Paramètres à analyser pour quantifier l'efficacité d'un agent thérapeutique potentiel : quantification des lésions

➤ Nombre / taille des cavernomes dans le cerveau

Quantification sur coupes histologiques d'animaux Sans CCM2



➤ Surface vasculaire dans la rétine



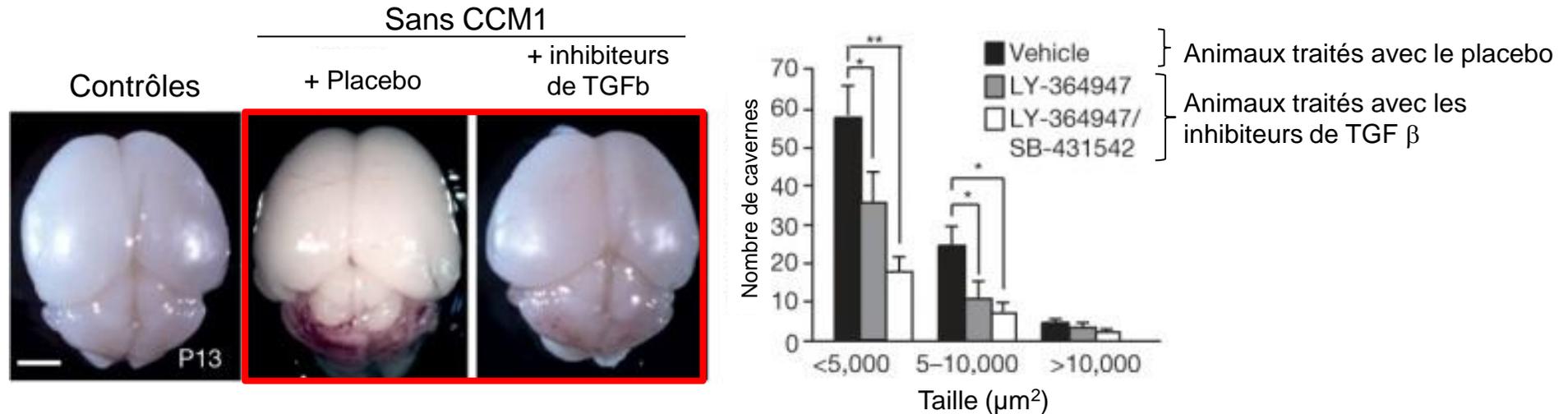
29% de surface vasculaire en plus chez les animaux sans CCM2 dans la région de la lésion rétinienne (carré blanc)

➡ Application ?

Les molécules inhibitrices de la voie intracellulaire du TGF β réduisent nombre & taille des lésions

Une première piste thérapeutique

- La voie du TGF β est cruciale pour le développement des vaisseaux
- Des preuves de l'activation de cette voie ont été mises en évidence dans les malformations CCM chez la souris
- Utilisation de 2 inhibiteurs de la voie TGF β : évaluation de l'effet de ces 2 inhibiteurs grâce la quantification du nombre et de la taille des lésions dans le cerveau des souris traitées par rapport au groupe traité avec un placebo



C'est une première piste thérapeutique prometteuse

Cependant, ces molécules ne sont pas utilisables telles quelles chez l'homme (nécessité d'utiliser des médicaments approuvés par la FDA)

Il faudra chez l'homme bien évaluer les risques / bénéfices attendus avant tout essai

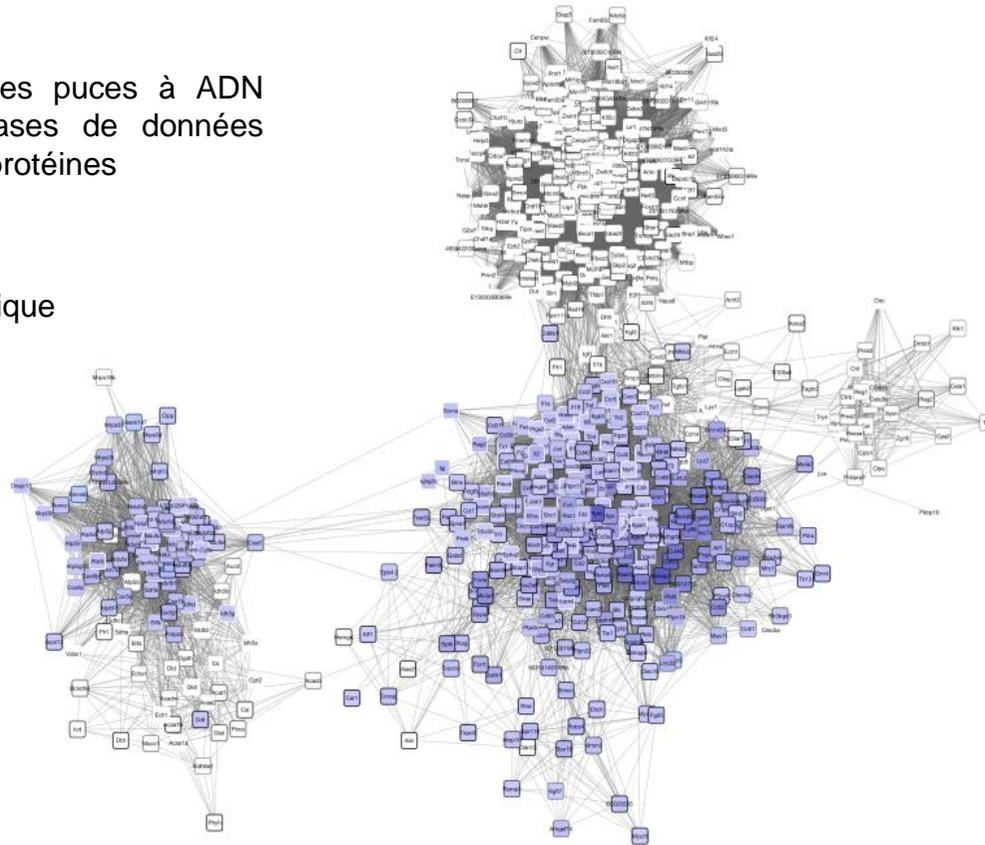
Autres pistes thérapeutiques ?

Des pistes thérapeutiques pourront émerger des résultats de notre projet qui vise à explorer des mécanismes chez les souris CCM.

- Analyse de l'expression de l'ensemble des gènes par puces à ADN (Présentation AG Décembre 2012)
- Identification des sous-réseaux ou groupes de gènes modifiés par la perte des gènes CCM

Combinaison des données des puces à ADN avec les informations de bases de données d'interactions entre toutes les protéines

Frédéric Gwinner
Post-doctorant en Bio-informatique



Remerciements

UMR-S1161

Minh Arnould, adjoint technique
Cécile Cardoso, assistante ingénieure
Frédéric Gwinner, Post-doctorant en Bioinformatique
Elisabeth Tournier-Lasserve

Anciens Participants projet modèles murins:

S. Mallah (AI), A. Blécon (AI), Floriane Bouquet
(étudiante M2)
N. petit (PostDoct), LA Garcia (Post Doct)

UMR-S958

Claire Vandiedonck, Maître de Conférences

Animalerie site Villemin

F. Baudin, S. Orville

Institutions

Unité mixte INSERM / Paris7 UMR-S 1161
Lab. Hospitalier Génétique Lariboisière AP-HP
Centre Maladies Rares Vaisseaux du Cerveau et de l'Œil CERVCO / URC

Collaborations

-LEDUCQ Fondation 2007-2014
-ERA-NET Neuron-CCM 2012-2015

Association Cavernomes Cérébraux

