



# Recherche fondamentale et clinique sur l'AMS

## Etat des lieux 2015

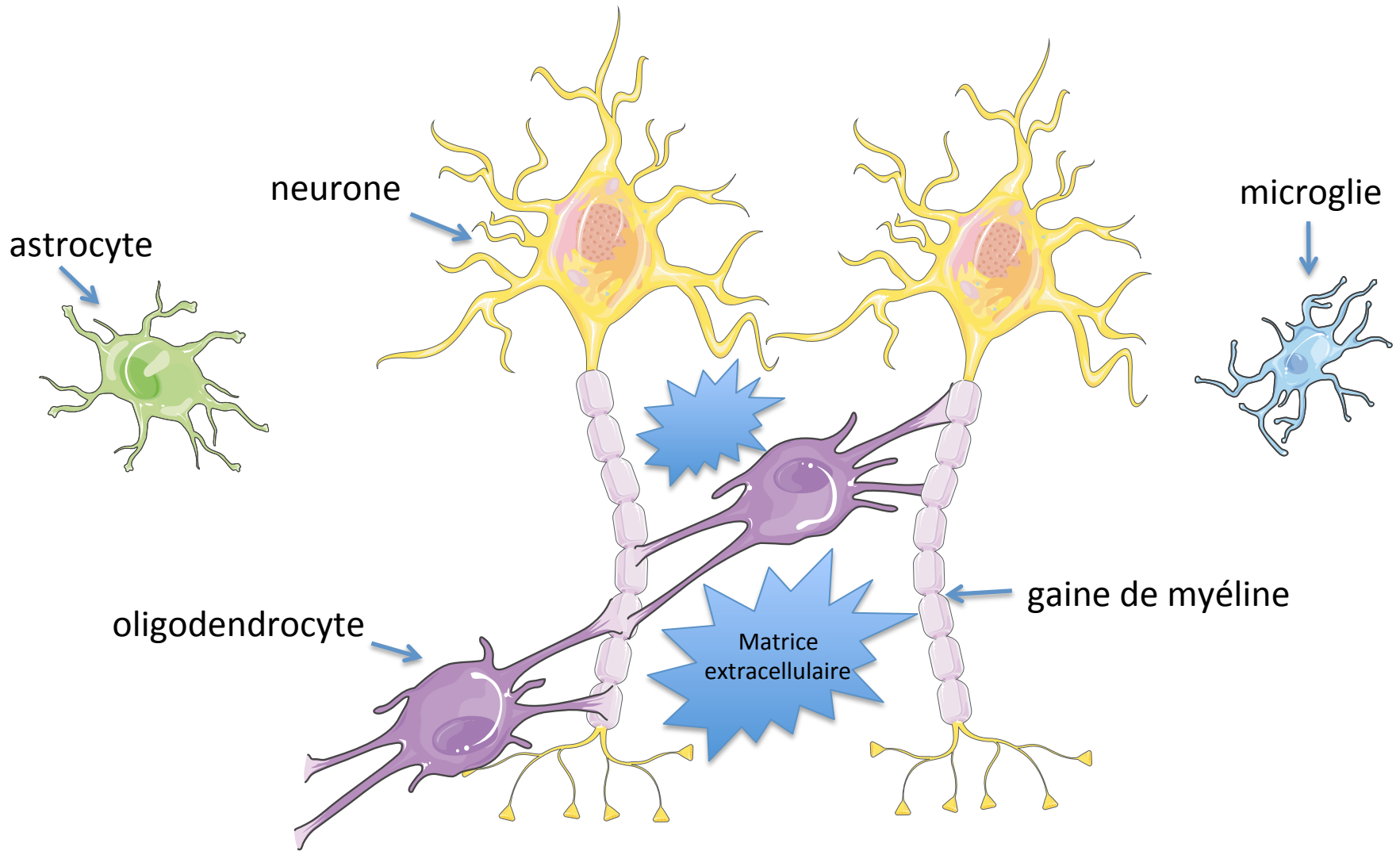
*Assemblée générale AMS-ARAMISE  
12 avril 2015*

Pierre-Olivier Fernagut  
Institut des Maladies Neurodégénératives  
CNRS UMR 5293 Bordeaux, France



# Organisation du système nerveux

---

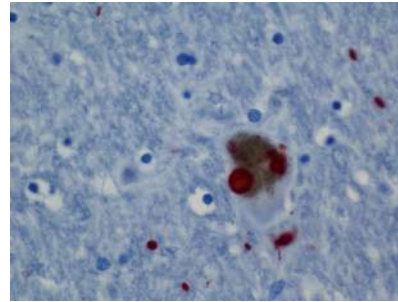
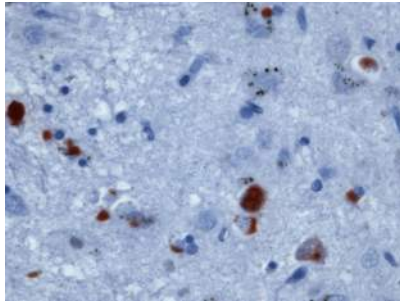


# Alpha-synucléine : l'élément central

---

Petite protéine abondante dans le cerveau. On la retrouve essentiellement au niveau des terminaisons des neurones

Constituant majeur des inclusions oligodendrogiales dans l'AMS et des inclusions neuronales dans la maladie de Parkinson

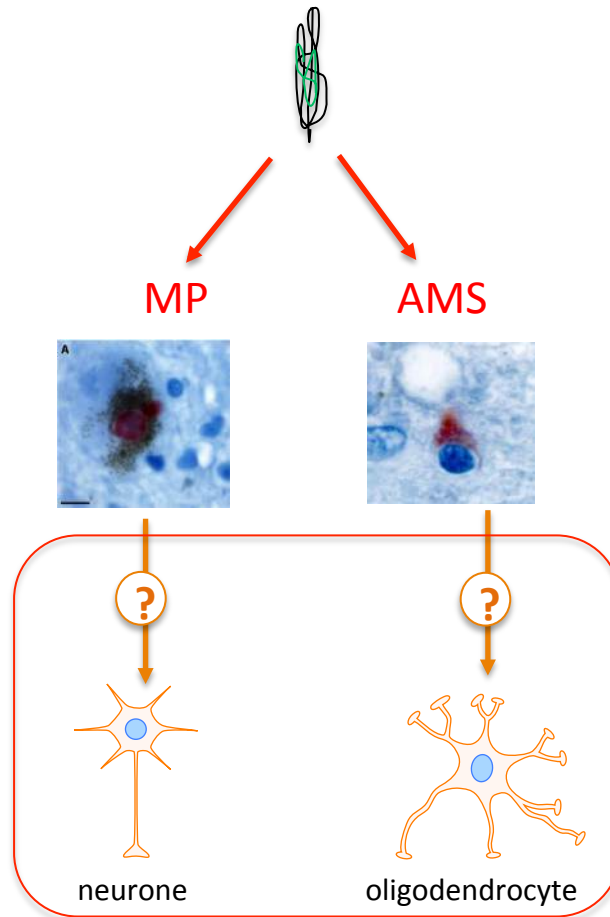


Les molécules d'alpha-synucléine s'assemblent pour former des oligomères qui vont ensuite former des fibrilles

L'alpha-synucléine peut subir différentes modifications (troncation, phosphorylation...)

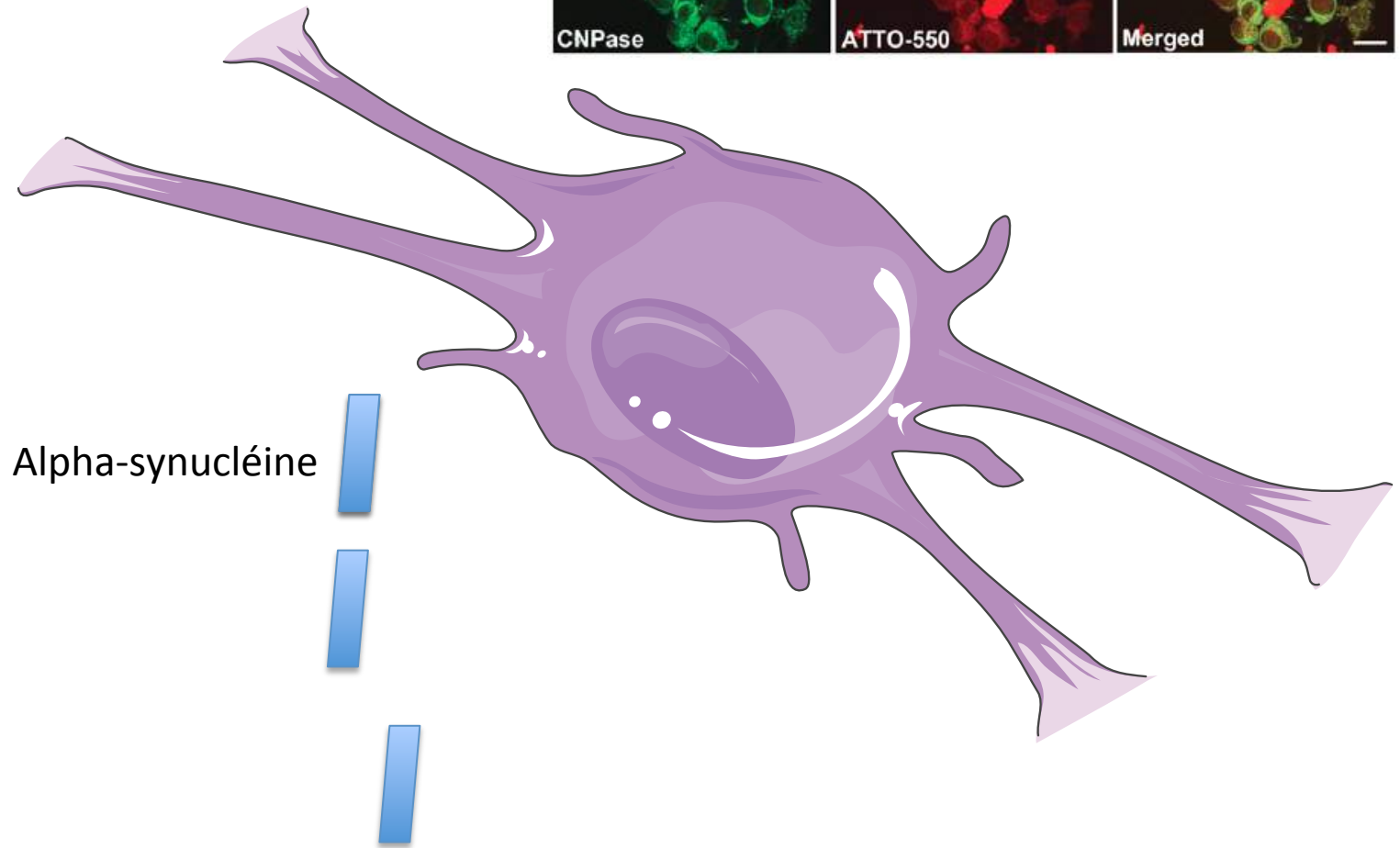
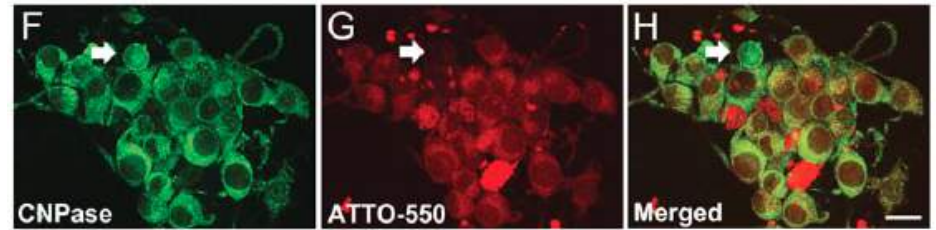
# Alpha-synucléine : l'élément central

---



**Pourquoi et comment l'alpha-synucléine s'accumule dans les oligodendrocytes?  
Comment l'accumulation d'alpha-synucléine se propage dans le cerveau?**

# Alpha-synucléine

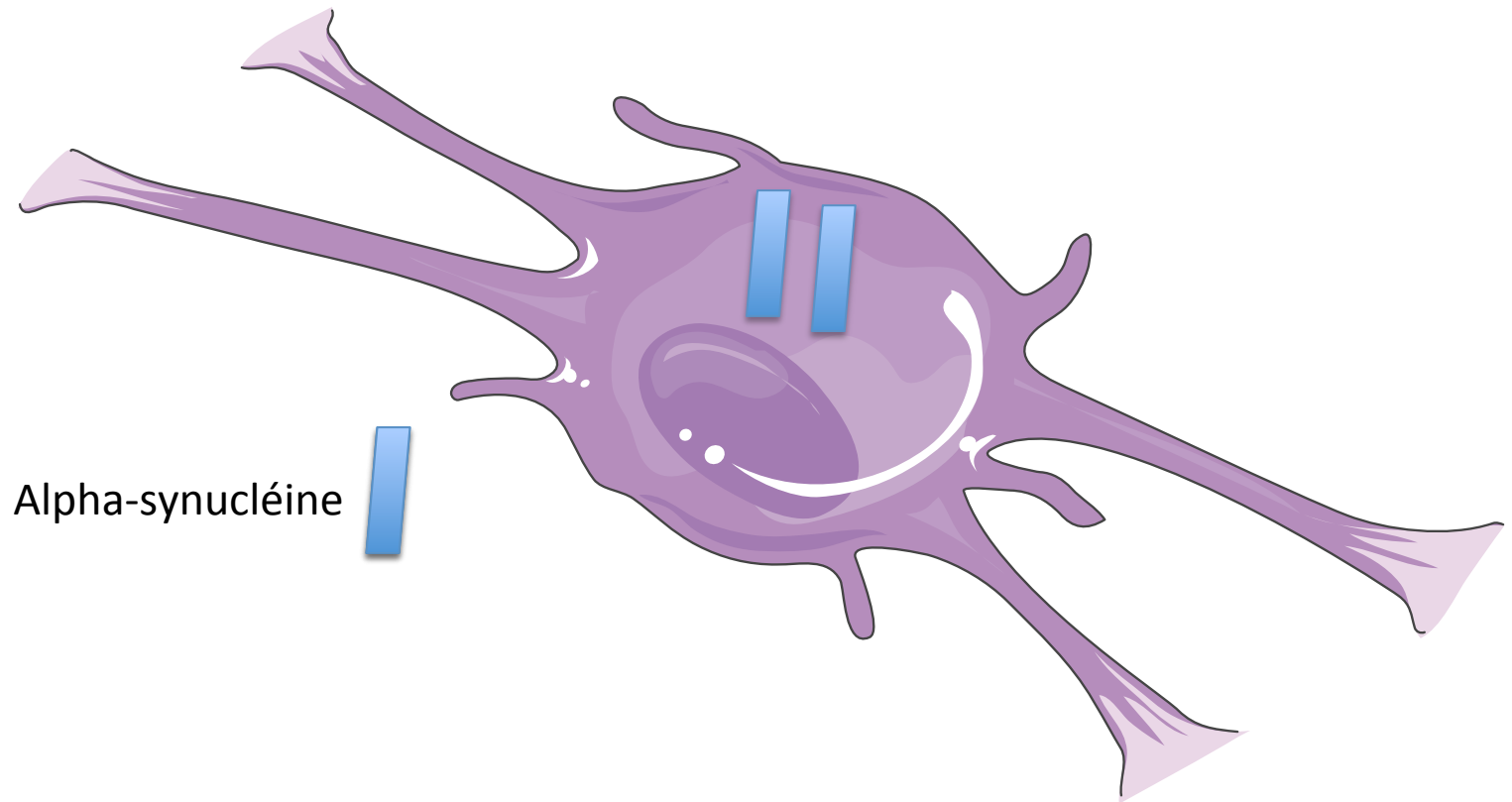


**L'alpha-synucléine peut être sécrétée par les neurones et captée par les oligodendrocytes**

Reyes et al., Glia (2013)

# Alpha-synucléine

---



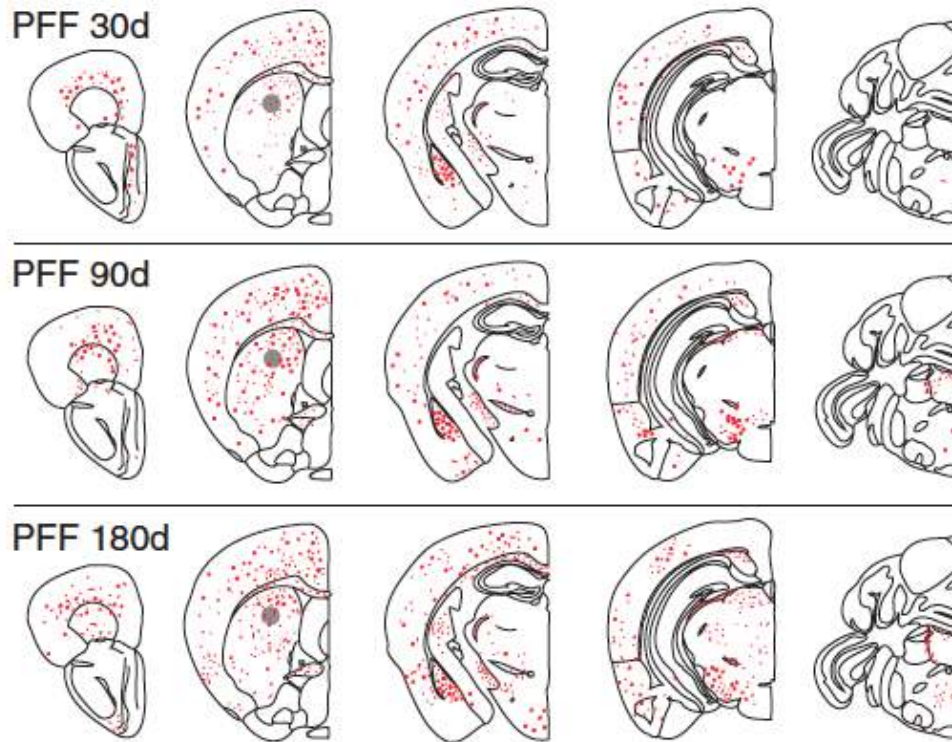
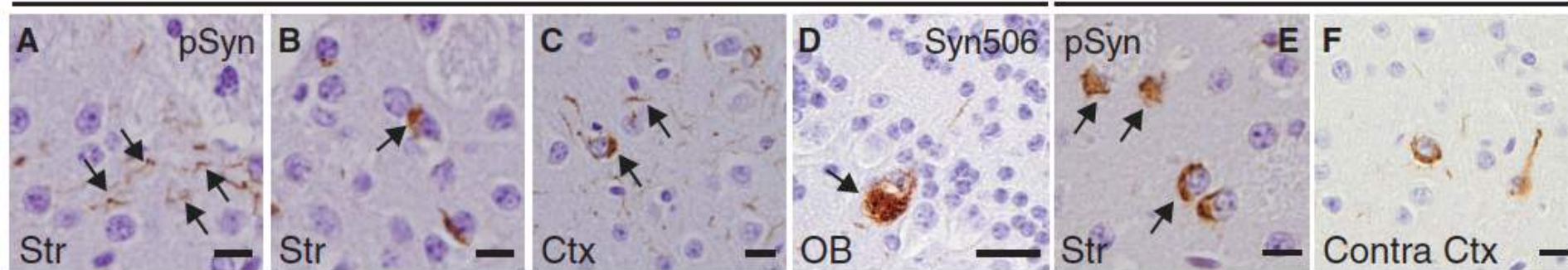
**L'alpha-synucléine pourrait être exprimée par les oligodendrocytes**

(Asi et al., Glia (2014))

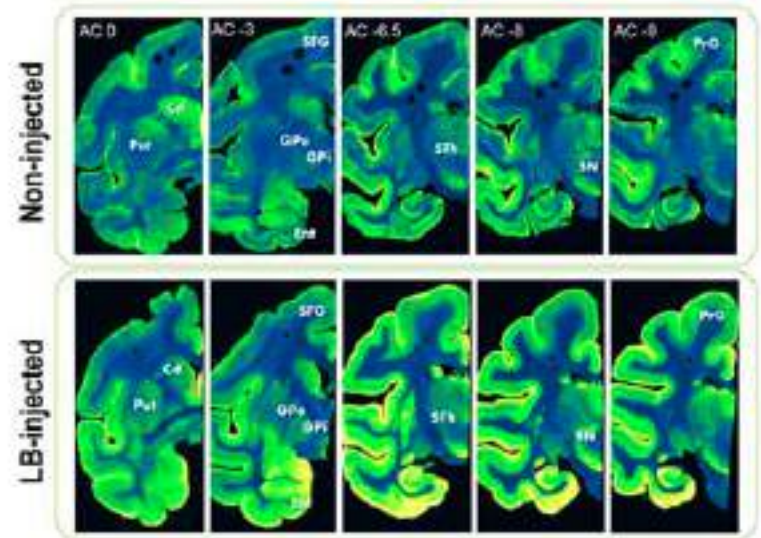
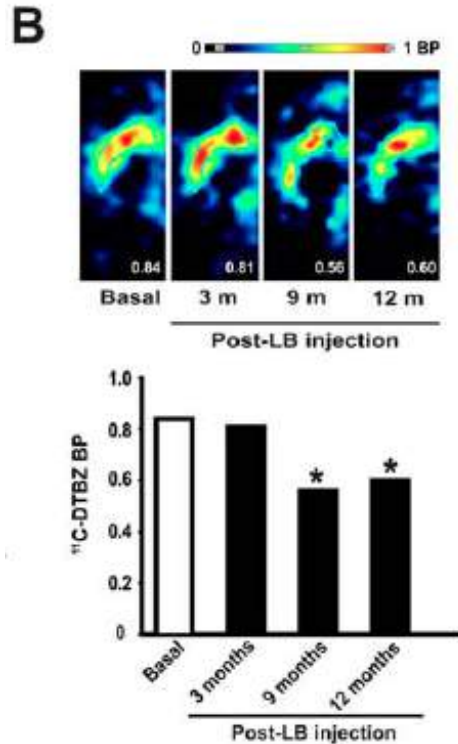
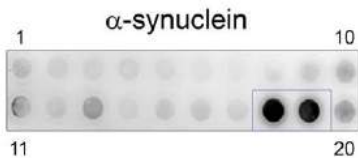
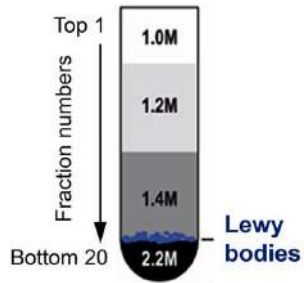
# Alpha-synucléine

PFF 30d

PFF 180d



# Alpha-synucléine



L'alpha-synucléine issue des corps de Lewy (maladie de Parkinson) est capable d'induire l'agrégation de l'alpha-synucléine « normale » et de générer un processus qui se propage et s'auto-entretient

Ce processus est-il impliqué dans l'AMS ?

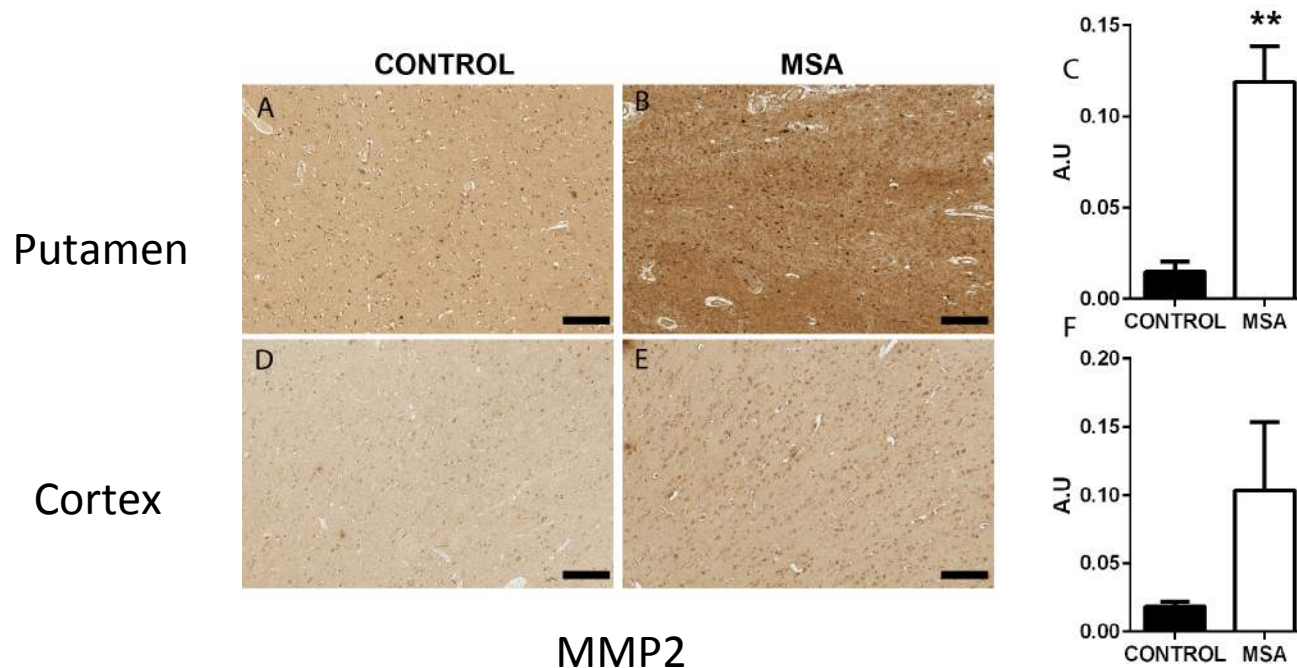
➔ Etude en cours au laboratoire



# Matrice extracellulaire

« Ciment intercellulaire » constitué en partie de protéines (collagène etc..). La matrice extracellulaire joue un rôle dans le soutien structural, l'adhérence, les mouvements et les régulations des cellules.

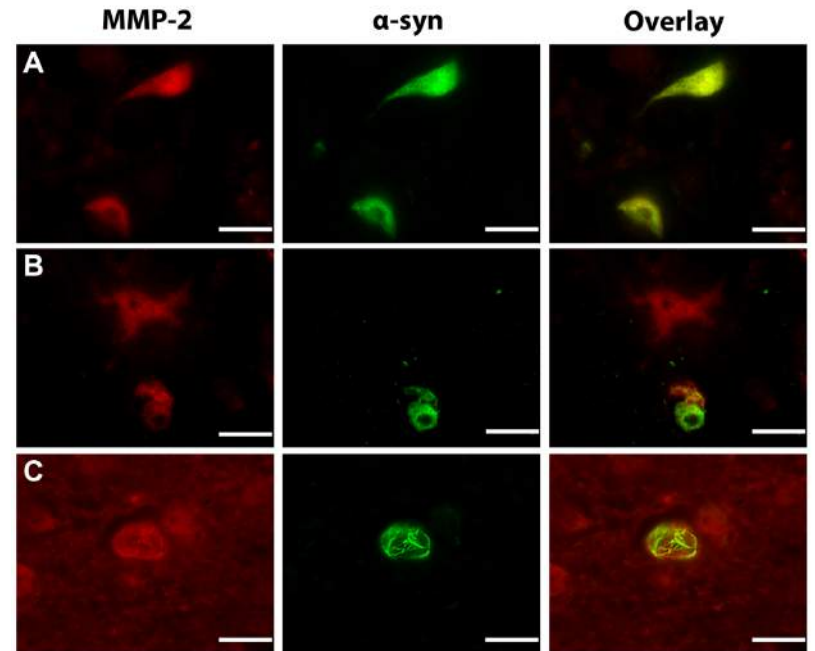
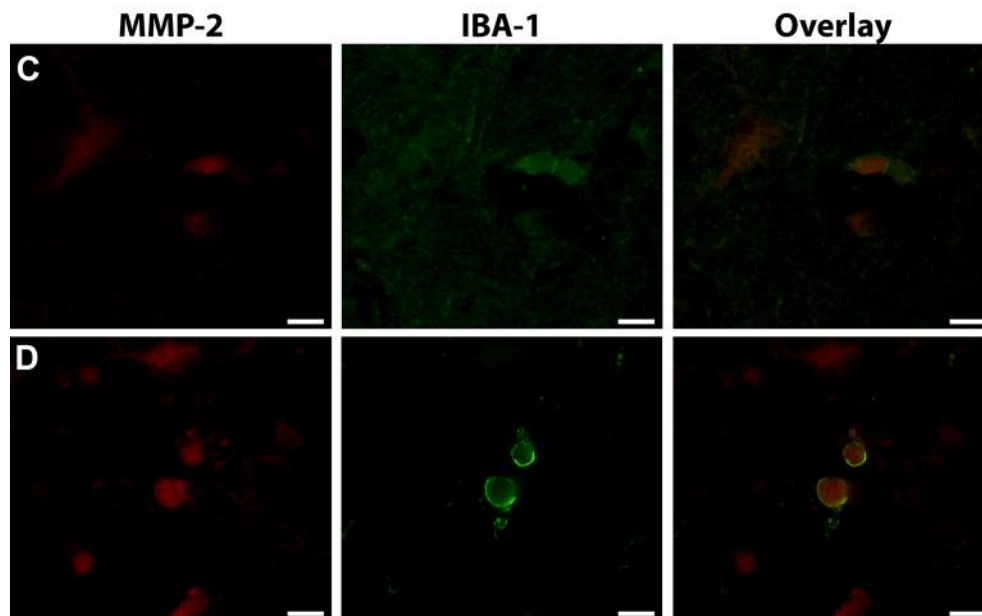
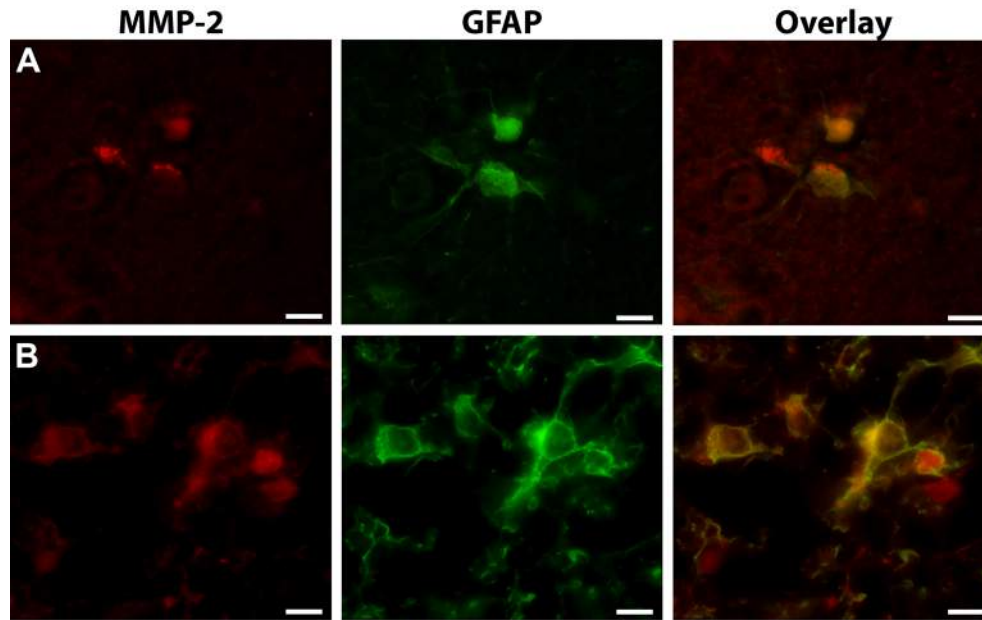
Des enzymes (metalloproteinases matricielles, MMP) permettent de modifier/ réorganiser la matrice extracellulaire.



**Augmentation de l'expression et de l'activité totale de la Matrix metalloproteinase-2 (MMP-2) dans le putamen (région sévèrement touchée dans l'AMS)**

Bassil et al., en révision

# Matrice extracellulaire



Expression de la MMP-2 dans les astrocytes (GFAP) et les cellules microgliales (IBA-1)

Présence de MMP-2 dans les inclusions oligodendrogliales contenant l'alpha-synucléine

Bassil et al., en révision

# Génétique

## Mutation dans le gène COQ2

The MSA Research Collaboration. New England Journal of Medicine (2013)

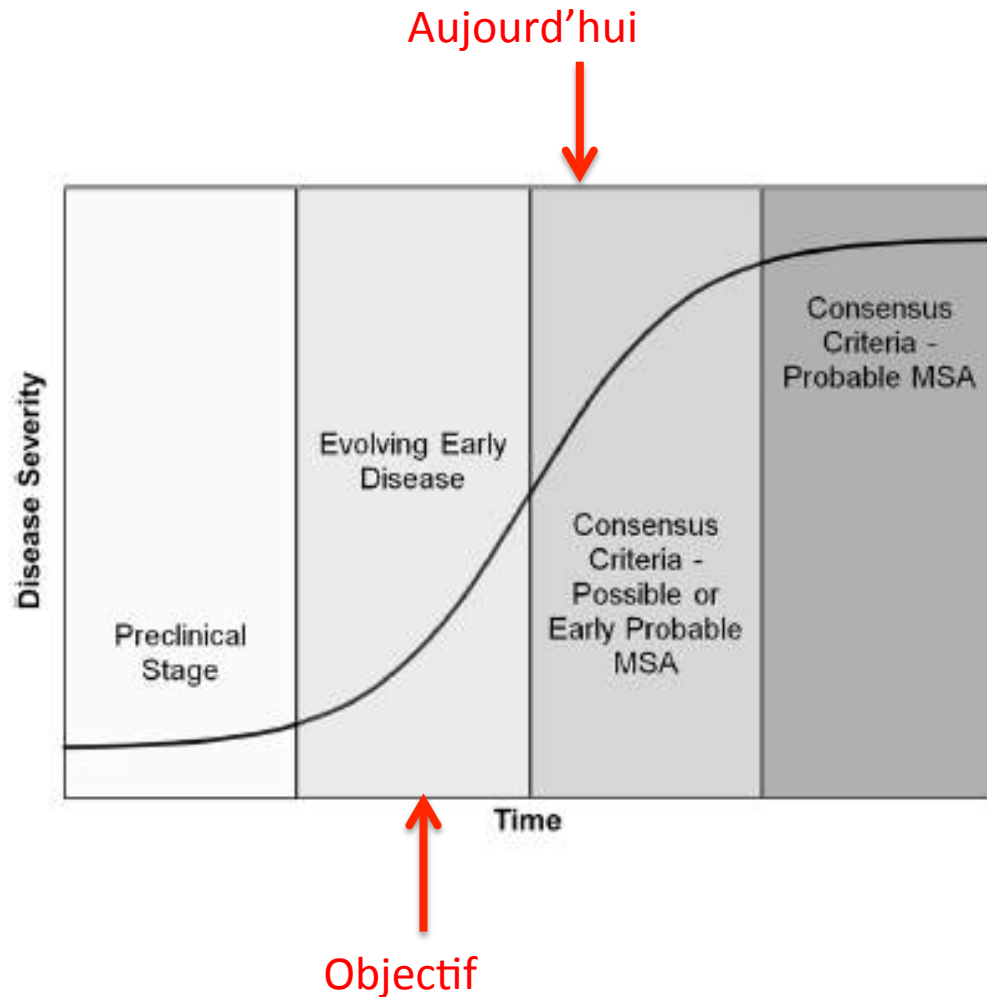
**Table 1. COQ2 Variants Found in Patients with Sporadic Multiple-System Atrophy in Japanese, European, and North American Series, as Compared with Controls.\***

Genotype	Japanese Series		European Series		North American Series	
	Patients (N= 363)	Controls (N=520)	Patients (N=223)	Controls (N= 315)	Patients (N= 172)	Controls (N= 294)
P22L/NM	0	1	0	0	0	0
F29L/NM	0	0	1	0	0	0
P49H†/NM	0	0	0	0	1	0
S57T†/NM	0	0	1	0	0	0
R69H†/NM	0	0	0	0	0	1
I97T‡/V343A§	1	0	0	0	0	0
P107S†/NM	1	0	0	0	0	0
S113F†/NM	1	0	0	0	0	0
T267A‡/NM	0	0	1	0	0	0
S297C‡/NM	0	0	1	0	0	0
N336H/NM	0	1	0	0	0	0
R337Q†/V343A§	1	0	0	0	0	0
V343A§/NM	29	17	0	0	0	0
V343A§/V343A§	2	0	0	0	0	0

Résultats non reproduits sur les patients AMS Européens

# Amélioration du diagnostic

Objectifs: meilleure prise en charge des patients, augmentation des chances de succès des interventions thérapeutiques



Spécificité > 90%

# Amélioration du diagnostic

---

Comment améliorer le diagnostic ?

➔ Identification et validation de biomarqueurs

Biomarqueur: paramètre biologique mesurable pouvant être utilisé pour le diagnostic et/ou le suivi d'une maladie

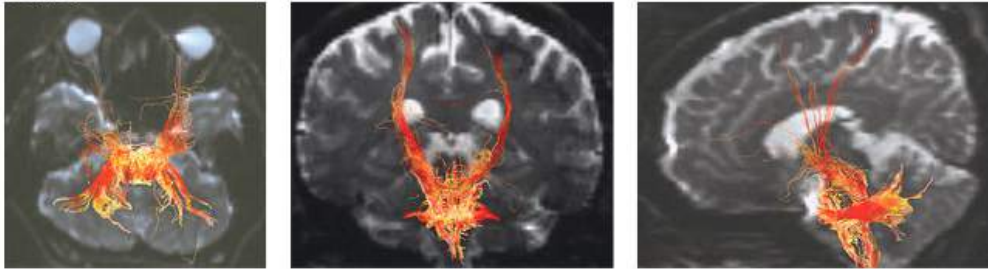
- Imagerie
- Liquide cephalo-rachidien
- Sang (plasma)

# Biomarqueurs

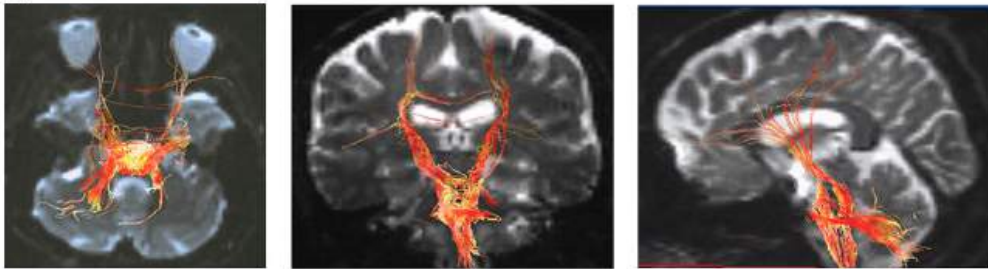
---

Imagerie: plusieurs méthodes en développement  
Ex: tractographie. Réalisé à partir de la mesure de la diffusion  
des molécules d'eau dans les 3 dimensions de l'espace

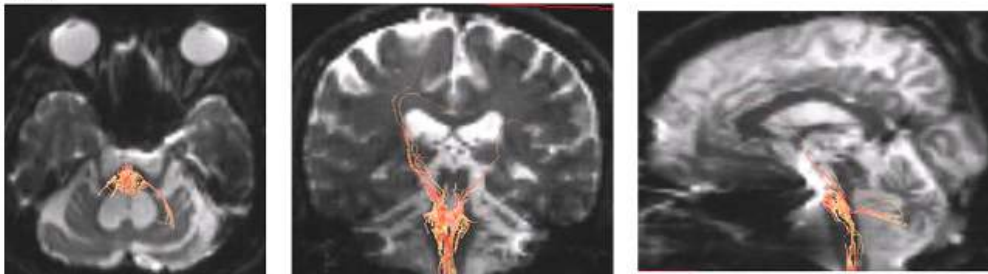
Control



PD



MSA

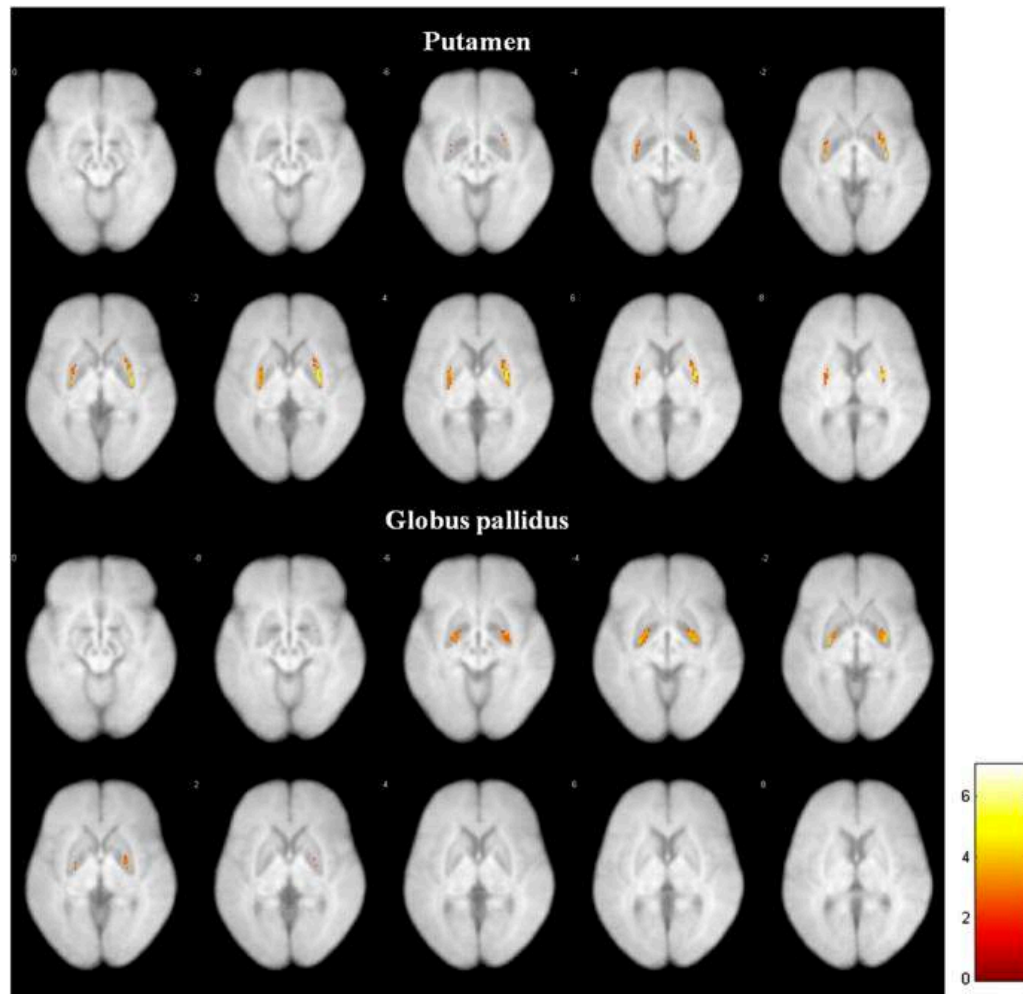


# Biomarqueurs

---

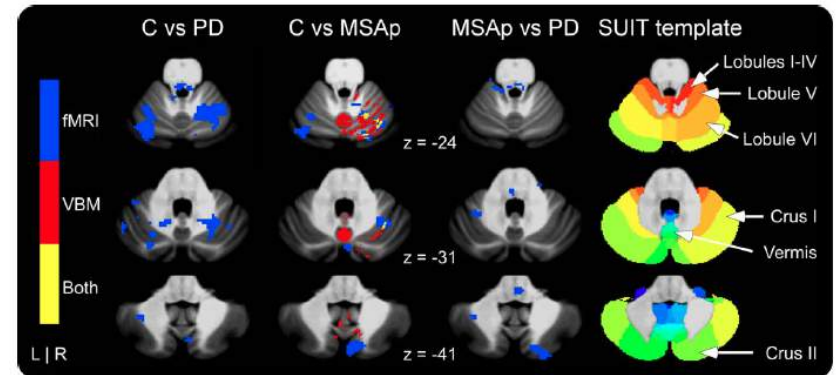
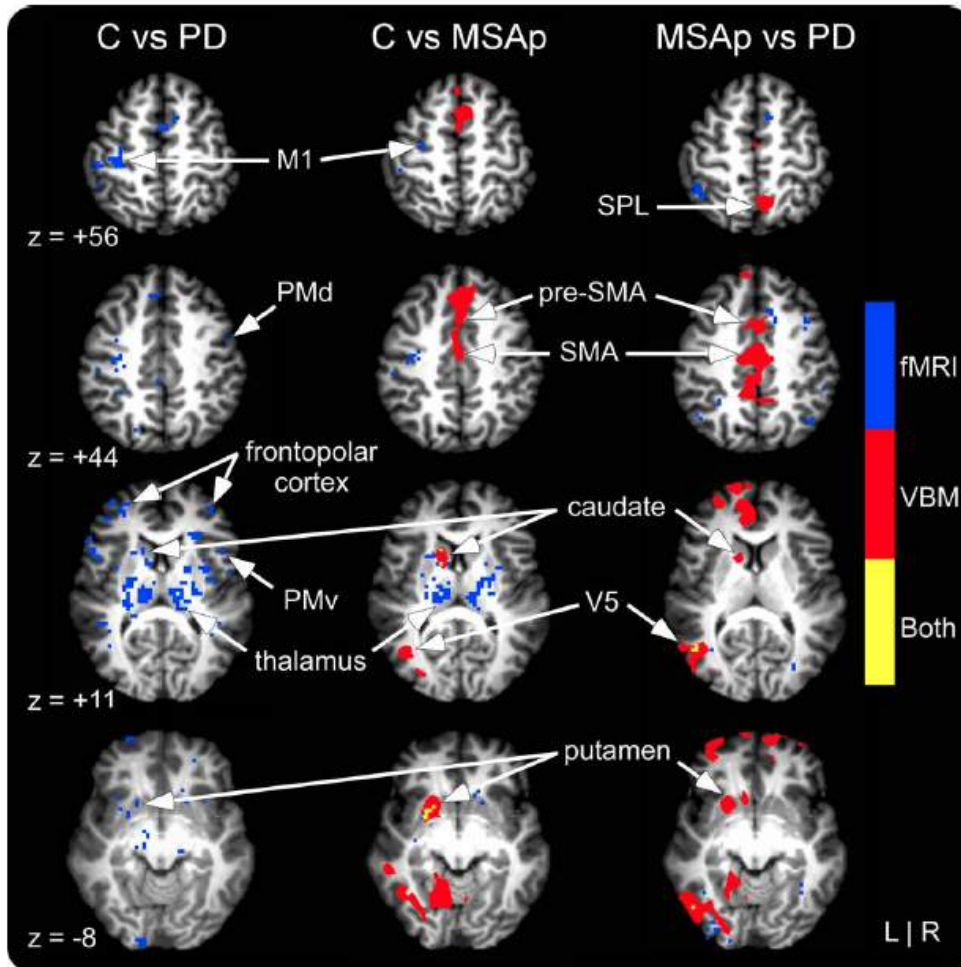
Imagerie: plusieurs méthodes en développement

Ex: mesure de l'accumulation de fer dans certaines régions du cerveau



# Biomarqueurs

Imagerie: plusieurs méthodes en développement  
Ex: imagerie multimodale

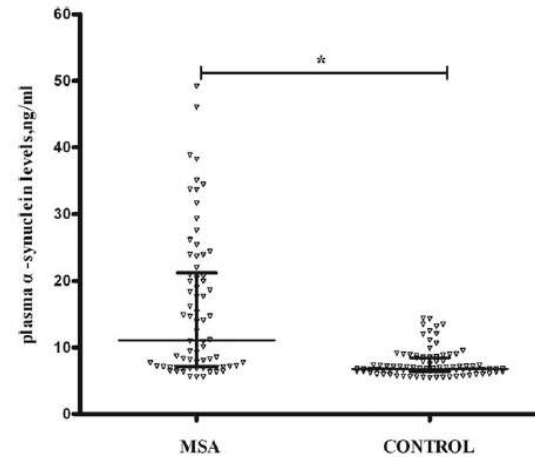
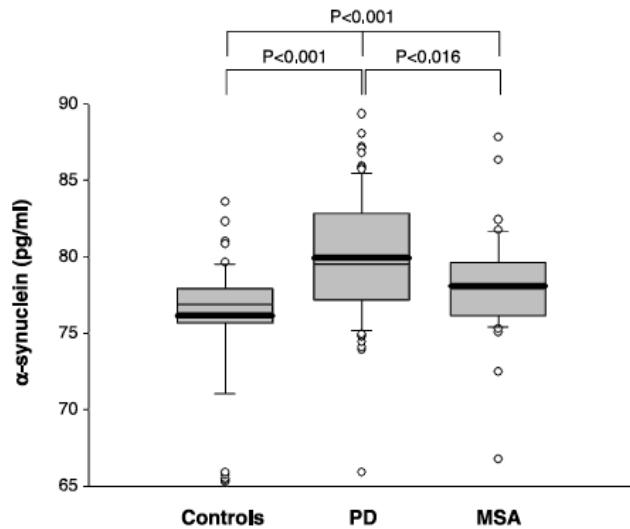


fMRI: imagerie fonctionnelle  
VBM: voxel based morphometry



# Biomarqueurs

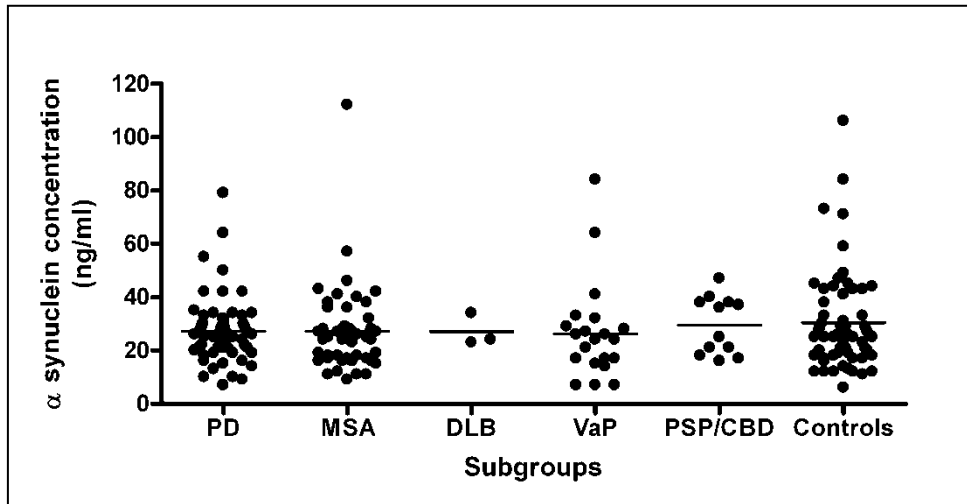
## Alpha-synucléine dans le plasma



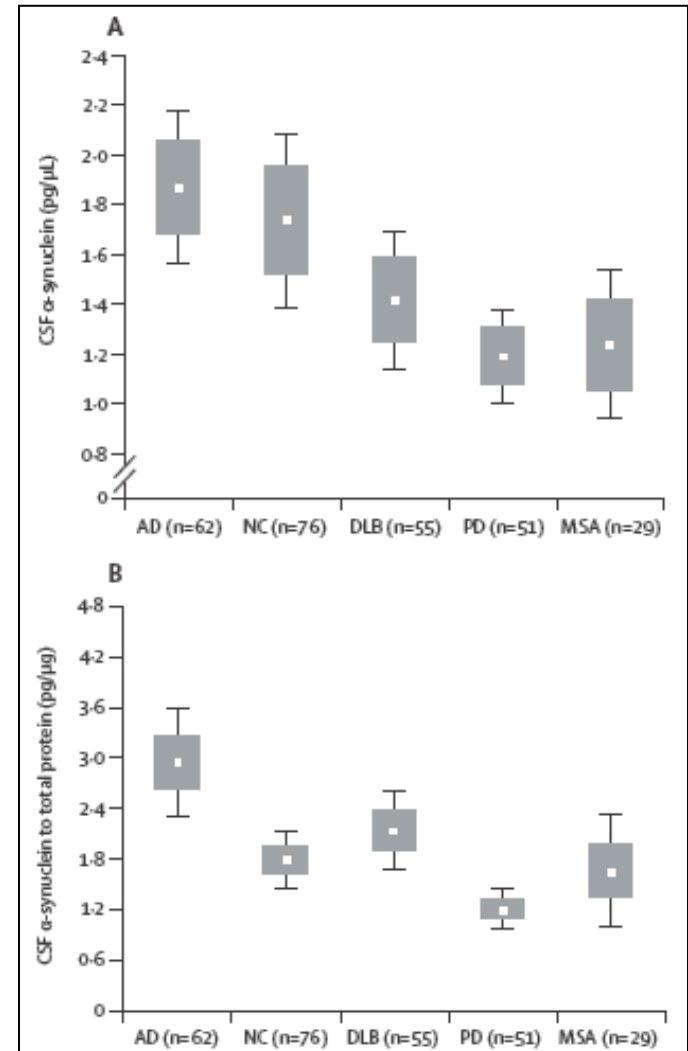
➔ Augmentation des quantités d'alpha-synucléine dans le plasma dans l'AMS et dans la maladie de Parkinson

# Biomarqueurs

## Alpha-synucléine dans le liquide céphalo-rachidien

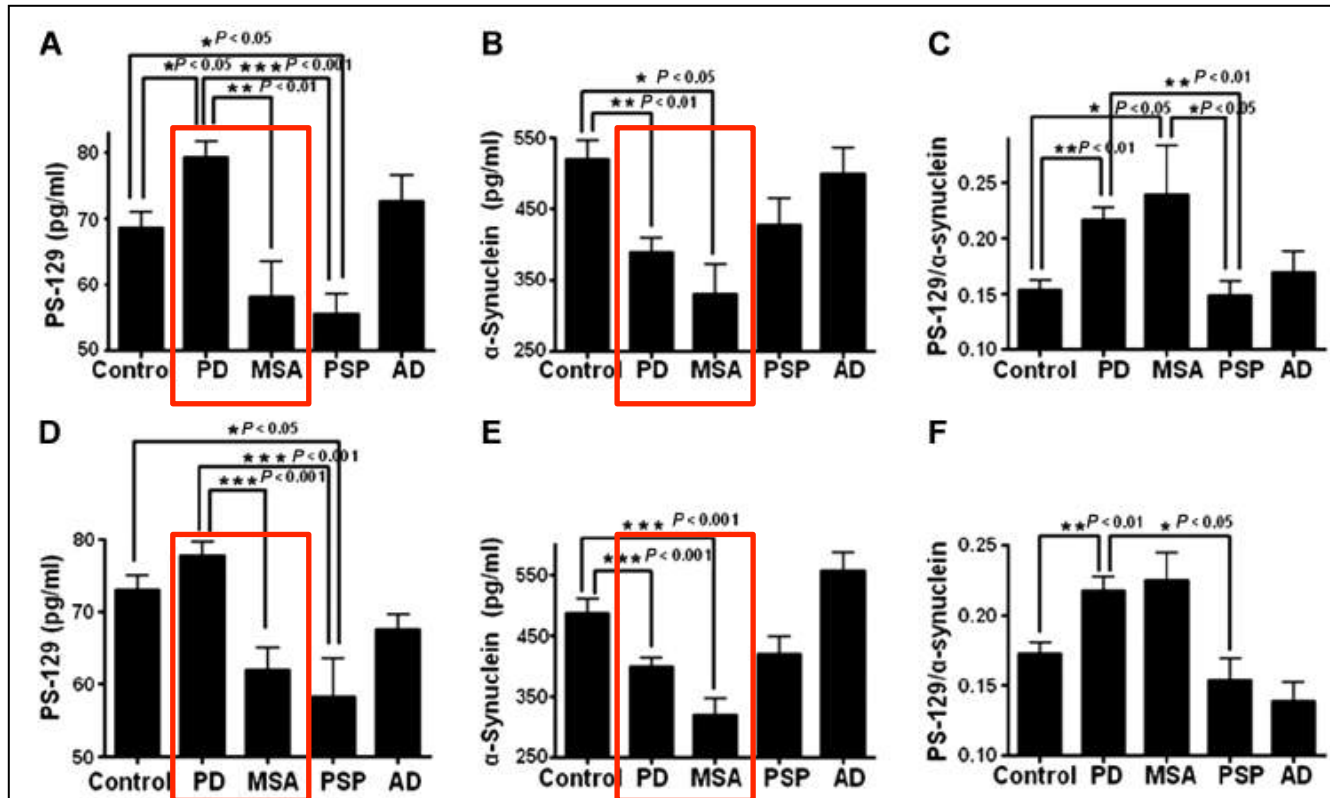


Résultats contradictoires



# Biomarqueurs

Alpha-synucléine phosphorylée dans le liquide céphalo-rachidien



L'alpha-synucléine phosphorylée est augmentée dans le LCR dans la MP et diminuée dans l'AMS  
La quantité totale d'alpha-synucléine est diminuée dans l'AMS et dans la MP

# Biomarqueurs

## Autres molécules dans le liquide céphalo-rachidien

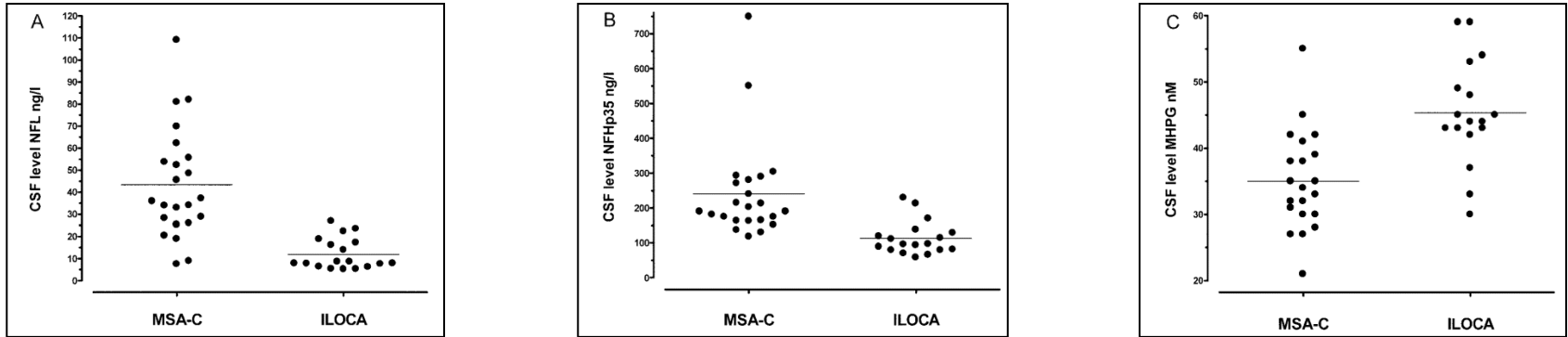


Table 2 Levels of measured CSF variables

	MSA-C	ILOCA	Controls	p Value
<b>Neurotransmitter metabolites</b>				
HVA, nM	135 ± 73 (22)	199 ± 59 (14)	228 ± 128 (31)	0.01
5-HIAA, nM	68 ± 33 (22)	100 ± 30 (14)	126 ± 55 (31)	0.006
MHPG, nM	35.8 ± 8.3 (22)	44.9 ± 8.0 (16)	47 ± 12 (28)	0.001
<b>Brain-specific proteins</b>				
NFL, ng/L	42 ± 25 (24)	11.7 ± 7 (17)	11.3 ± 15 (36)	<0.0001
NFHp35, ng/L	234 ± 144 (24)	115 ± 49 (17)	83 ± 64 (33)	<0.0001
NSE, µg/L	9.3 ± 4.0 (25)	9.5 ± 2.7 (18)	8.8 ± 4 (68)	NS
MBP, µg/L	0.9 ± 0.37 (22)	0.81 ± 0.40 (17)	0.42 ± 0.34 (59)	NS
Tau, ng/L	309 ± 117 (25)	237 ± 132 (18)	171 ± 99 (79)	0.07
GFAP, µg/L	2.2 ± 1.2 (21)	2.0 ± 1.3 (18)	1.0 ± 1.1 (67)	NS
S-100B, µg/L	2.7 ± 0.9 (24)	2.3 ± 0.9 (18)	2.4 ± 0.62 (68)	NS
Aβ <sub>42</sub> , ng/L	755 ± 241 (25)	768 ± 175 (18)	948 ± 268 (78)	NS

Différentiation entre AMS-C et ILOCA

Augmentation de la sensibilité en utilisant plusieurs mesures (ex: NFL + MHPG + Tau)

# Biomarqueurs

---

## Intérêt:

Résultats prometteurs: certaines études montrent qu'il est possible de différencier entre AMS et d'autres maladies (MP, ILOCA, PSP).

Identification de plusieurs biomarqueurs potentiels (alpha-synucléine, NFL, Tau etc...)

## Limites actuelles:

Certains résultats restent contradictoires (ex: alpha-synucléine dans le LCR, différences méthodologiques...)

Etudes souvent menées sur de petites populations (10-30 patients). Nécessité de répliquer ces études sur de grandes cohortes (>100) et de standardiser les méthodes

## Objectifs:

Identifier la meilleure combinaison de biomarqueurs

# Essai clinique Rifampicine

Rifampicine: antibiotique possédant la capacité d'empêcher l'agrégation d'alpha-synucléine

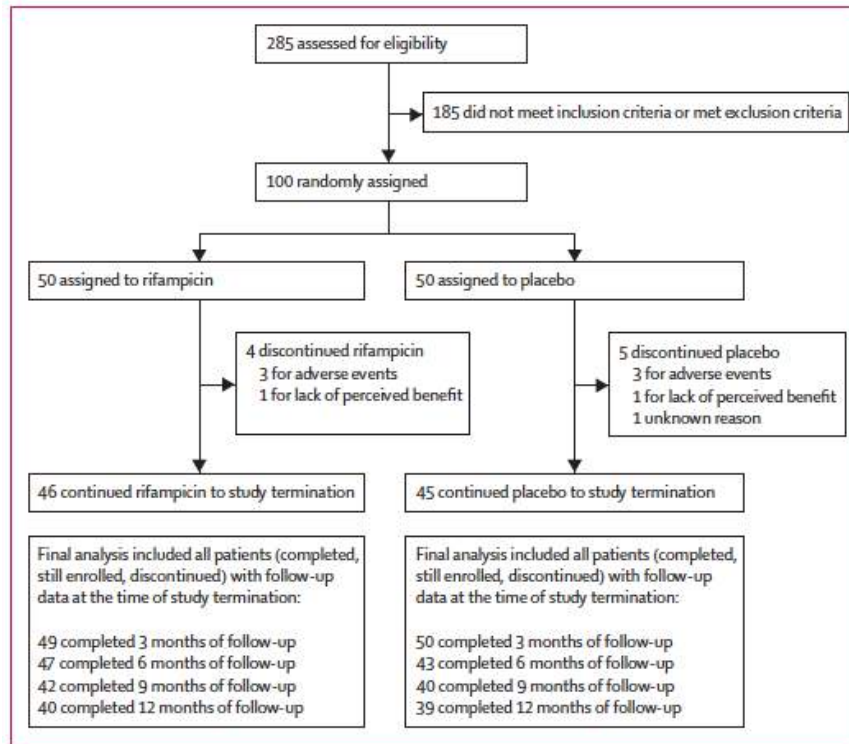
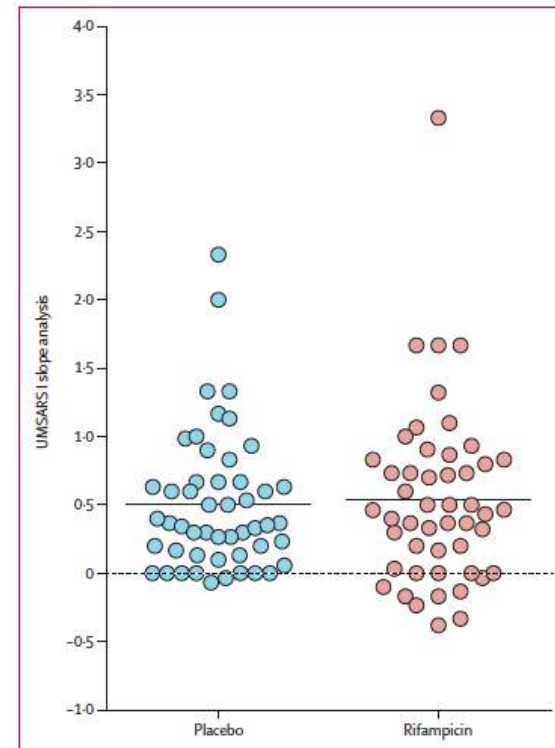


Figure 1: Trial profile



MSA-P et MSA-C  
10 centres

Low et al., Lancet Neurology (2014)

# Essai clinique Rasagiline

Rasagiline: inhibiteur de la monoamine oxydase

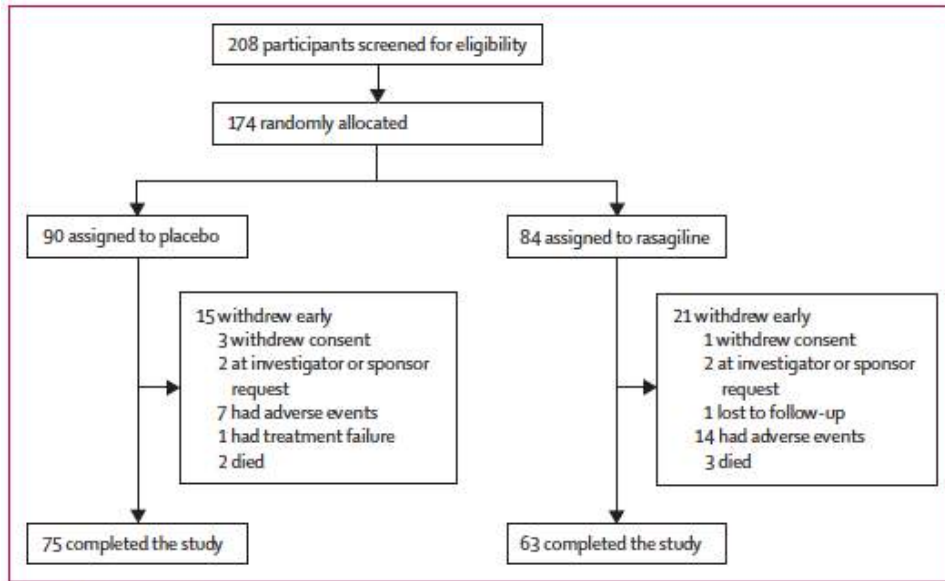
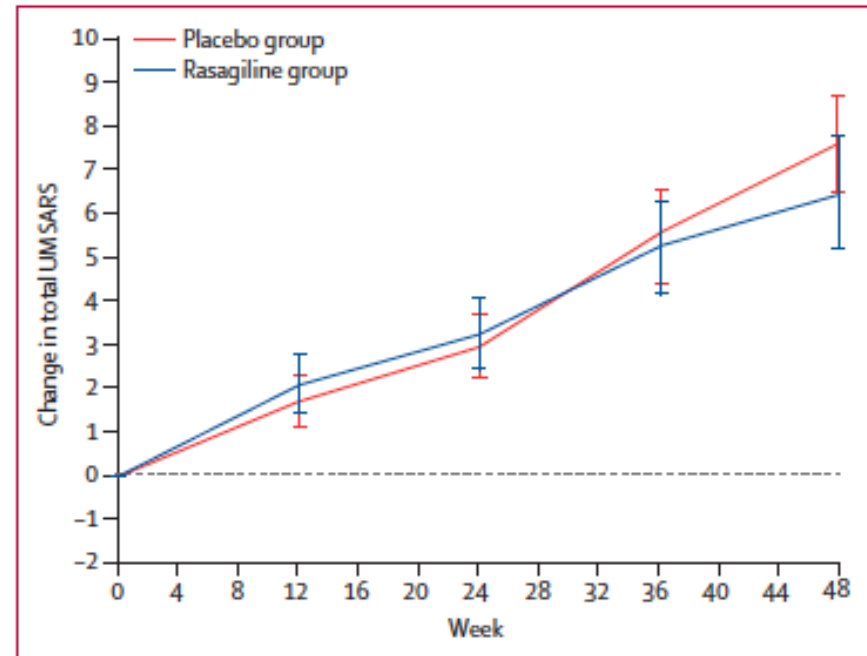


Figure 1: Trial profile



MSA-P seulement  
40 sites

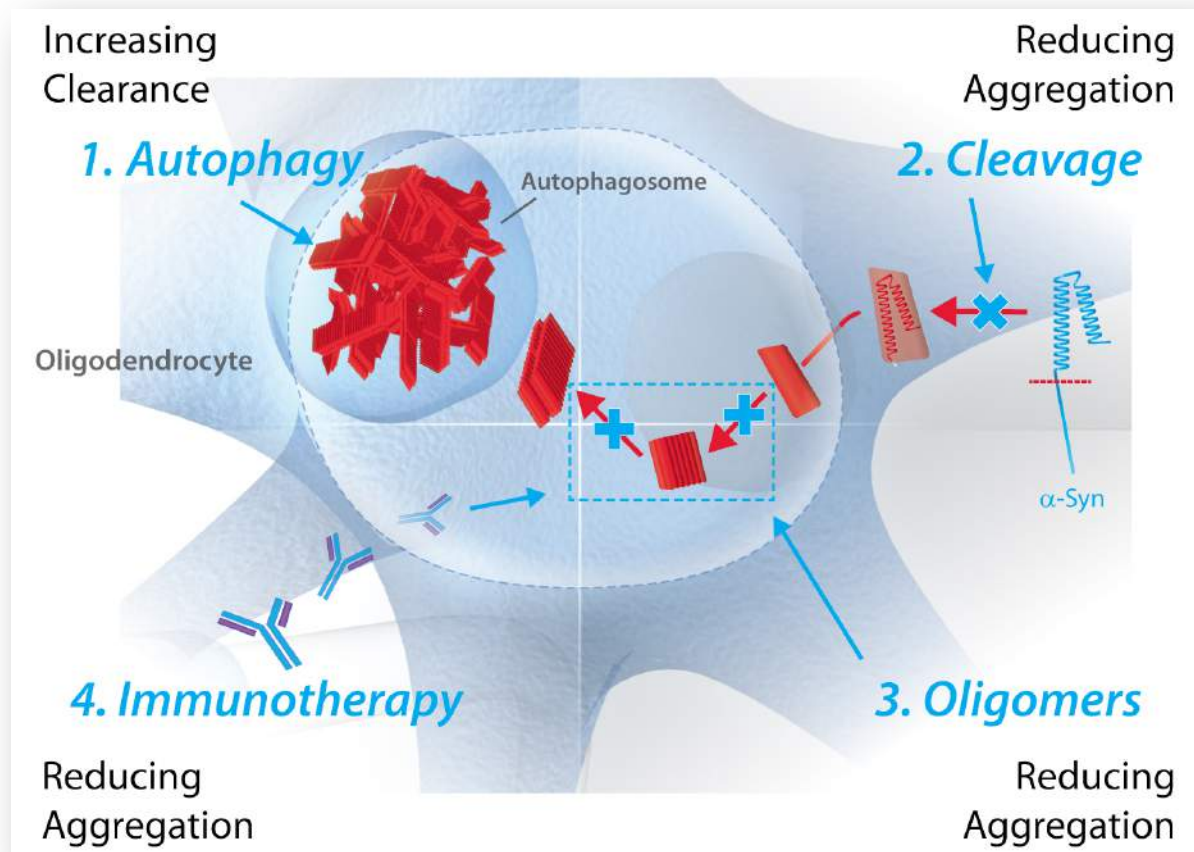
**Projets de recherche  
et essais cliniques en cours**



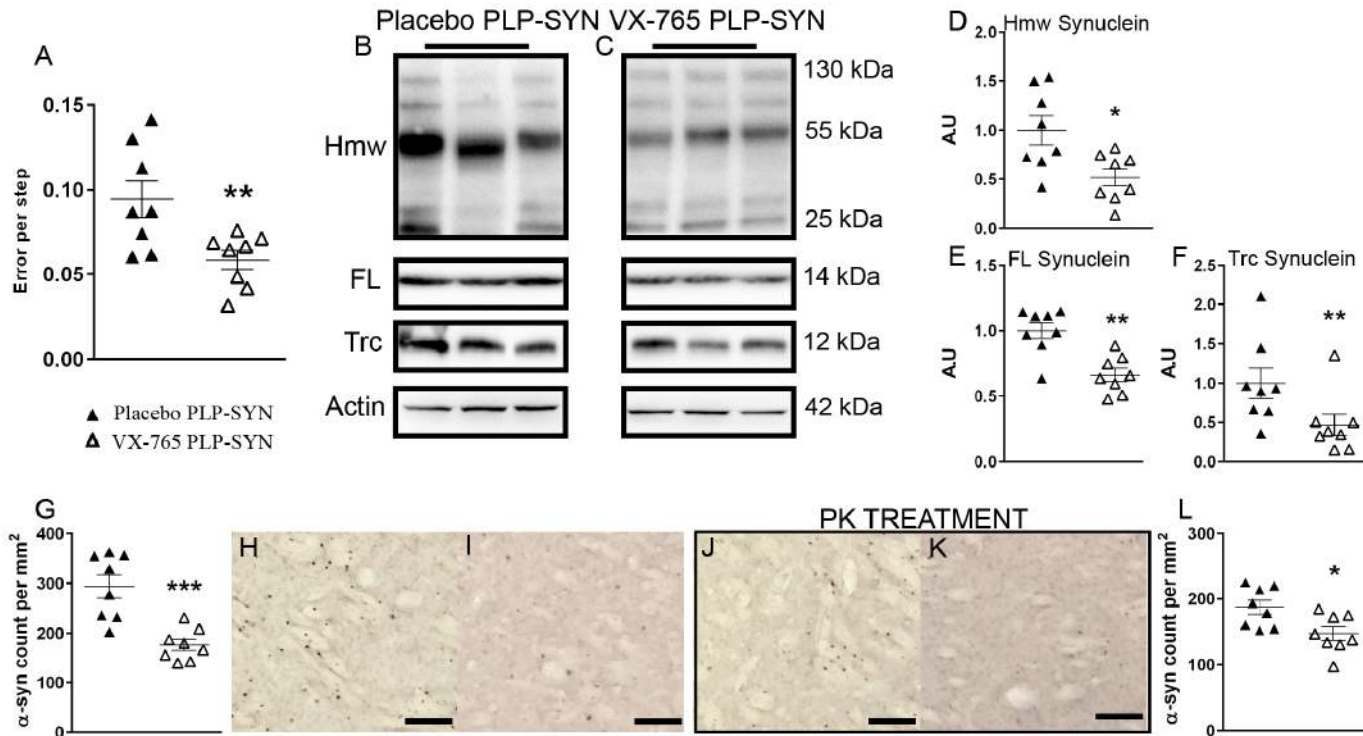
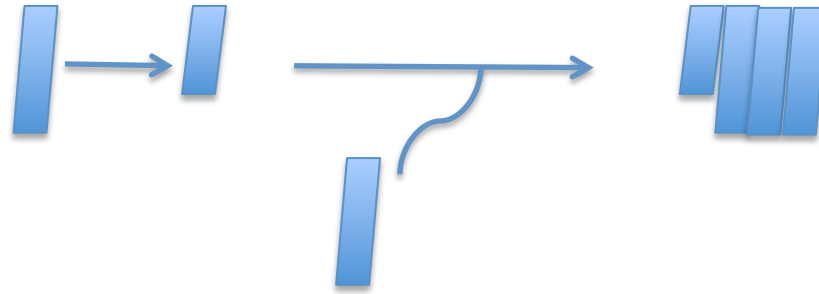
# consortium ARTEMIS

Projet européen (E-RARE) piloté par Bordeaux

Objectifs : valider des stratégies permettant d'empêcher l'agrégation d'alpha-synucléine



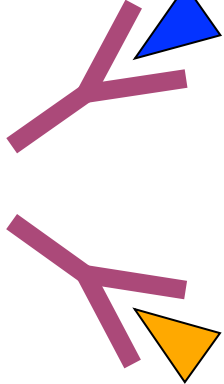
# consortium ARTEMIS



# Immunisation active contre l'alpha-synucléine chez des patients parkinsoniens avec Affitope®

Tailored  
Antibodies

Original



Mimotope /  
AFFITOPE®

**THE MICHAEL J. FOX FOUNDATION**  
FOR PARKINSON'S RESEARCH

OUR ROLE & IMPACT | BLOG | UNDERSTANDING PARKINSON'S | GET INVOLVED | FOR RESEARCHERS

HOME > ABOUT THE FOUNDATION > PRESS RELEASES >

## FIRST CLINICAL DATA OF THERAPEUTIC PARKINSON'S DISEASE VACCINE ENCOURAGES CONTINUED DEVELOPMENT

July 31, 2014

**NEW YORK and VIENNA, Austria** — AFFIRIS AG announced today at a press conference in New York results of AFF008, a Phase I clinical trial of PD01A, a vaccine against Parkinson's disease. PD01A is the first therapy against the protein alpha-synuclein, a promising Parkinson's drug target, to enter clinical testing.

The Michael J. Fox Foundation for Parkinson's Research (MJFF) supported the study with a \$1.5 million grant, and presented at the press conference on the impact a disease-modifying therapy would have for patients. The Foundation will support a follow-up study testing a boost vaccination, the next step toward a Phase II trial.

"A treatment that could slow or stop Parkinson's progression would be a game changer for the five million worldwide living with this disease and the many more who will become at risk as our population ages," said MJFF CEO Todd Sherer, PhD. "The AFF008 trial is one of the most promising efforts toward that goal, and we're proud to support this work of AFFIRIS AG."

GET INVOLVED

- DONATE TO RESEARCH >
- FUNDRAISE WITH TEAMFOX >
- PARTICIPATE IN A CLINICAL TRIAL >

<https://www.michaeljfox.org/foundation/publication>

PD01 est bien toléré

# BIO-AMS

---

Création d'une collection de ressources biologiques (LCR, plasma, urines) de patients AMS et patients atteints d'autres syndromes parkinsoniens

- Développement de biomarqueur de diagnostic et de pronostic pouvant également servir en tant que critères de jugement pour les essais thérapeutiques à venir
- Collaboration internationale en cours, pilotée par Bordeaux et Seattle pour doser l'alpha-synucléine dans le plasma

## Autres projets de recherche : essai MPO

---

Essai thérapeutique d'Astra Zeneca avec un inhibiteur de la MPO ciblant la neuroinflammation  
Les inclusions devraient commencer au deuxième semestre. En dehors du suivi des patients à Bordeaux et Toulouse, deux visites seront effectuées à Londres pour la réalisation d'un PET SCAN pour mesurer l'effet de la molécule contre la neuroinflammation

# Conclusions

---

## Recherche fondamentale:

Démonstration de la capacité de l'alpha-synucléine à se transmettre d'une cellule à l'autre.

Démonstration de la capacité de l'alpha-synucléine à propager la pathologie.

## Biomarqueurs:

Imagerie et analyse des liquides biologiques (sang, LCR) donnent des résultats encourageants. Nombreuses études en cours pour valider les biomarqueurs les plus prometteurs

## Essais cliniques et stratégies thérapeutiques:

En dépit de résultats non concluants, les essais Rifampicine et Rasagiline montrent qu'il est possible de conduire des essais cliniques sur l'AMS à large échelle (rôle important des centres de référence)

Essais pré-cliniques et cliniques en cours ciblant directement l'alpha-synucléine ou les mécanismes impliqués dans son agrégation et sa dégradation