

Maladies et Hormones du Système Nerveux, U1195 INSERM-Paris Sud

Directeur : Michael Schumacher



Maladies et Hormones du Système Nerveux, U1195 INSERM-Paris Sud

Directeur : Michael Schumacher



4 Équipes

- 1. Stéroïdes et système nerveux** (*Michael Schumacher, DR1 ; Rachida Guennoun, CR1*)
- 2. Cellules gliales, régénération et plasticité** (*Elisabeth Traiffort, DR2*)
- 3. Génétique et neurodéveloppement** (*Judith Melki, PUPH ; Marcel Tawk, CR1*)
- 4. Thérapies ciblées pour les neuropathies** (*Liliane Massade, DR2 ; David Adams, PUPH*)

Inserm Chercheurs :	7 (2 DR + 5 CR)
CNRS Chercheurs :	1 DR CNRS
Inserm Ingénieurs :	5 (1 IR + 4 IE)
Inserm Tech.+ Adm. :	7 (1 AI + 5 T)
Ingénieurs :	1 (1 IE)
Académiciens :	2

PU-PH :	8
PU-PH émérites :	3
MCU Université :	2
PH :	2
IE Université :	2
Tech. Université :	2

Maladies et Hormones du Système Nerveux, U1195 INSERM-Paris Sud

Partenaires clefs

UMS 32

(Evelyne Ferray, Régis Bobe)

Unité Mixte de Service 32



Hôpital de Bicêtre

(Neurologie, Neuroradiologie
Interventionnelle, Urologie, Anesthésie
Réanimation, Neurochirurgie)



Institut Professeur Baulieu

(Etienne-Emile Baulieu)



Institut Galien

Université Paris-Sud
(Patrick Couvreur)



Centre de Référence

Neuropathies amyloïdes familiales et
neuropathies rares (D. Adams)



Beijing Neurosurgical Institute

Capital Medical University
Chine



MIRcen (CEA)

Plateforme d'imagerie préclinique
(Philippe Hantraye)



Problématique : besoins médicaux non-satisfaits pour la majorité des maladies dégénératives du système nerveux central ou périphérique

Comprendre les anomalies fonctionnelles et morphologiques



Développer et formuler de nouvelles molécules pharmacologiques



Responsable : Michael Schumacher (DR1 Inserm); Coresponsable : Rachida Guennoun (CR Inserm)

Stimuler les capacités de **neuroprotection et neurorégénération endogènes** par des petites molécules à fonctions et cibles multiples (stéroïdes, adénosine, ligands TSPO...)

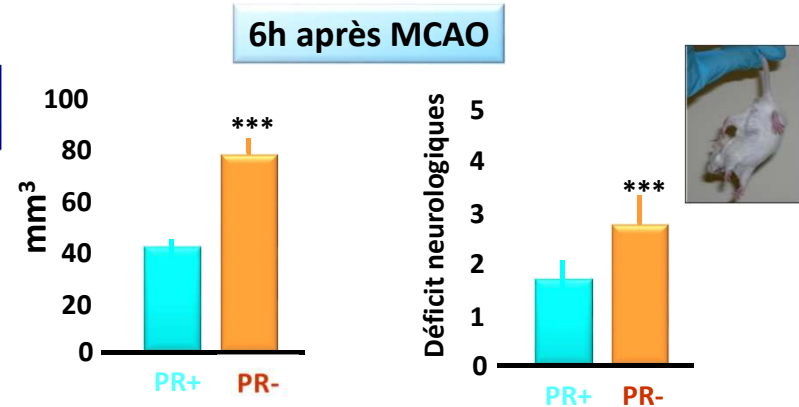
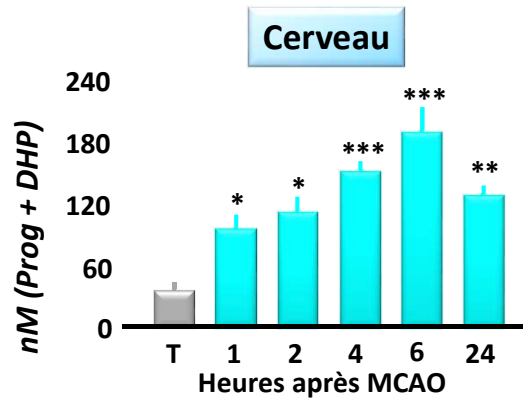


Modèles et méthodes

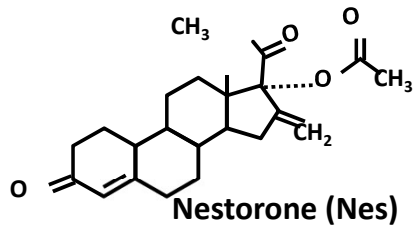
- **Outils transgéniques** (*Souris conditionnelles Cre/LoxP : récepteurs et enzymes stéroïdiens*)
- **Outils analytiques** (*Profilage des stéroïdes par GC-MS/MS*)
- **Modèle d'ischémie cérébrale** : occlusion de l'artère cérébrale moyenne (MCAO)
- **Modèles primates (*Macaques*)** : *Vecteurs adénoviraux thérapeutique*

Les ligands du PR: progestérone et 5 α -dihydroprogestérone et ischémie cérébrale

Deux neurostéroïdes cérébroprotecteurs chez la souris



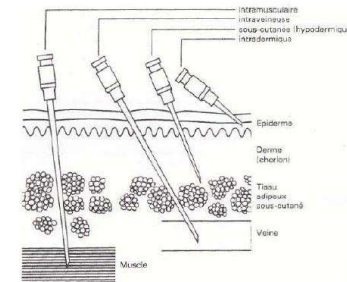
Progestatifs de synthèse de 4^{ème} génération:
activité progestative 100 fois > Prog



Patent:WO2011049948 A2

Formulation:

Prog et Nes: administration nasale ou systémique



Association de la microchirurgie et des traitements aux petites molécules (NPs adénosine-SQ) ou aux vecteurs adénoviraux thérapeutiques pour promouvoir la régénération



Traitement de la paralysie faciale:

neurorraphie du nerf hypoglosse et du nerf facial lésé

Avant chirurgie



1 an après chirurgie



Microchirurgie : reconstitution partielle, les axones régènèrent lentement



Promouvoir la regeneration nerveuse par association de la microchirurgie à de petites molecules (adenosine, vitamin E)

Beijing Neurosurgical Institute
Capital Medical University
Chine



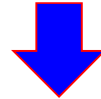
Cellules gliales, régénération et plasticité

Responsable : Elisabeth Traiffort (DR2 Inserm)



- ❖ **Réparation de la myéline**: un processus naturel de guérison chez l'adulte
- ❖ Les cellules progénitrices des oligodendrocytes sont à la base de la régénération de la myéline
- ❖ La capacité de régénération de la myéline est souvent insuffisante et diminue avec l'âge

Stratégie thérapeutique: stimuler la régénération de la myéline (*petites molécules, thérapie génique*)



Modèles et méthodes

- **Outils transgéniques (*Souris conditionnelles Cre/LoxP*)**: inactivation de récepteurs AR et voies de signalisation *Sonic Hedgehog*
- **Modèles rongeurs** : *démyélinisation/remyélinisation*
- **Modèles murins** : *sclérose en plaque*
- **Modèles primates** (Macaques) - Vecteurs adénoviraux thérapeutiques

Génétique et neurodéveloppement

Responsable : Judith Melki (PU, PH); Coresponsable : Marcel Tawk (CR Inserm)



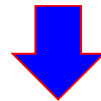
Identification de nouveaux gènes et mécanismes dans les troubles neurodéveloppementaux : Cause génétique non-identifiée



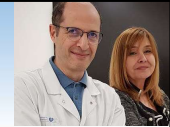
Arthrogrypose

Limitation articulaire congénitale
Traitement : manipulation, plâtrage des articulations, parfois la chirurgie.

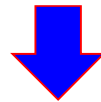
Modèles et méthodes



- **Recrutement des patients:** Arthrogrypose et akinésie fœtale (n= 177), malformation anévrysmale de la veine de Galien (n=44), euronopathies (n=24)
- **Séquençage de l'exome entier, analyse bioinformatique, validation des variants:** Identification de 10 nouveaux gènes depuis 2012
- **Modèles cellulaires ou animaux:** cellulaires (J Devaux), C. Elegans (JL Bessereau), Zebrafish (M Tawk)
- **Poisson zèbre:** de la création de nouveaux modèles (CRISPR-Cas9) à la caractérisation d'anomalies morphologiques et fonctionnelles



**Développement de thérapie ciblée pour des neuropathies périphériques:
du laboratoire vers le patient**



Modèles et méthodes

- **Modèles cellulaires, conception de siRNA** (*méthodes bioinformatique et moléculaire*)
- **Outils transgéniques** (*Souris conditionnelles Tet Off : CMT1A*)
- **Vectorisation chimique** (*Synthèse et caractérisation des nanoparticules*)
- **Microchirurgie combinée à la thérapie par petites molécules** (*favoriser la régénération des nerfs périphériques; en collaboration avec l'équipe Stéroïdes et système nerveux*)

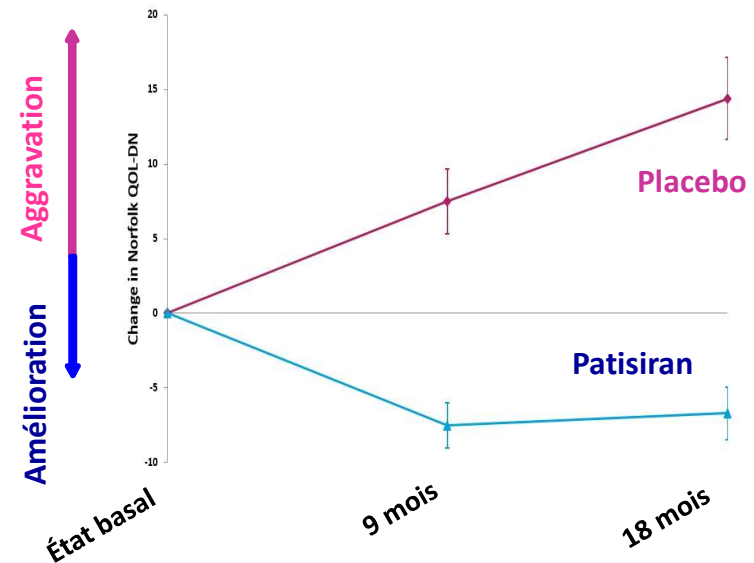
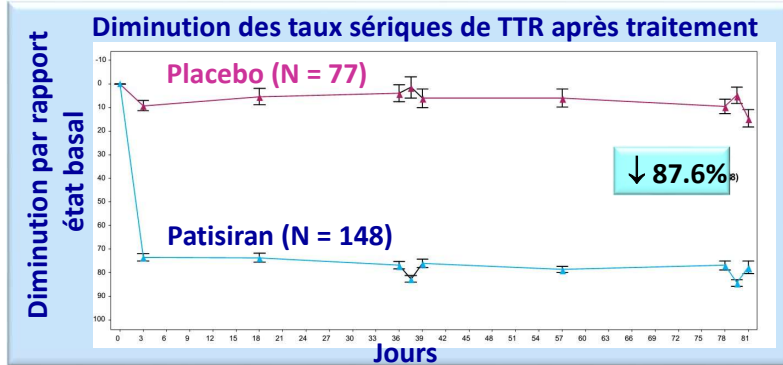
Thérapies ciblées pour les neuropathies périphériques

Responsable: Liliane Massade (DR CNRS), Coresponsable: David Adams (PU, PH)

Neuropathie amyloïde familiale
Inhiber la transthyréine mutée (V³⁰M)
siRNA encapsulés dans des lipides cationiques



Échelle d'invalidité (Norfolk QOL-DN)
(Changement par rapport à la condition initiale)



Équipe 3: Thérapies ciblées pour les neuropathies

Responsable: Liliane Massade (DR2 CNRS), Coresponsable: David Adams (PU, PH)

Rétablissement des patients traités par le
Patisiran (NPs siRNA TTR in cationic lipid)
ONPATTRO™, FDA et EMA approved

Rétablissement de l'activité motrice chez les
souris CMT-1A traitées par les NPs siRNA
PMP22-SQ

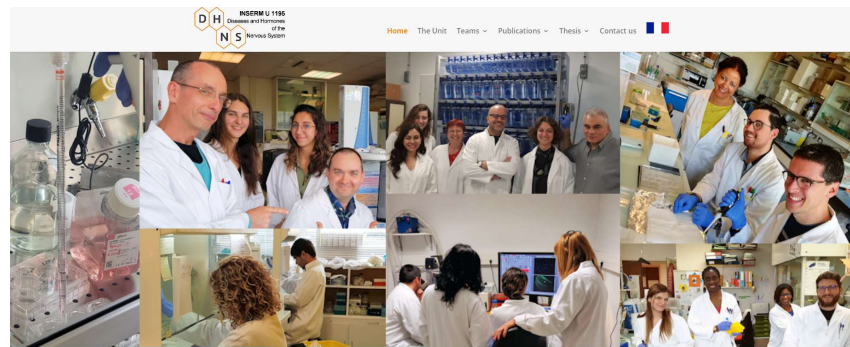


Projet de maturation SATT Paris-Saclay
Toxicologie des nanoparticules siRNA PMP22-SQ

Centre de Référence: Neuropathies amyloïdes familiales et autres Neuropathies périphériques Rares



<https://dhns-insERM.com/>



Teams

Team 1
Steroids and the nervous system



Director : Michael Schumacher
Deputy director : Rachida Guennoun

Team 2
Glial cells, regeneration and plasticity



Director : Elisabeth Traiffort

Team 3
Targeted therapies for neuropathies



Director : Liliane Massade
Deputy director : David Adams

Team 4
Genetics and neurodevelopment



Director : Judith Melki
Deputy director : Marcel Tawk