

# **Céroïde lipofuscinose neuronale infantile : effet synergique d'une double approche thérapeutique dans un modèle souris**

jeudi 18 octobre 2012, par [Concept Com](#)

Les céroïdes lipofuscinoses neuronales sont un groupe de maladies neurodégénératives qui se caractérisent par une accumulation pathologique dans les neurones d'une molécule fluorescente appelée lipofuscine (molécule présente physiologiquement dans le cerveau des personnes âgées) entraînant une destruction précoce des cellules neuronales.

La forme infantile, ou CLN1, est due à un défaut d'une enzyme lysosomale appelée PPT1 (pour palmitoyl protéine thioestérase 1). La maladie débute habituellement chez l'enfant dans les premiers mois de la vie et elle évolue rapidement avec apparition de troubles moteurs, d'une régression cognitive, de crise d'épilepsie et survenue d'un décès précoce.

Afin de pouvoir étudier cette maladie, un modèle de souris a été créé qui possède des caractéristiques cliniques et tissulaires proches de celles observées chez les enfants.

Récemment, une équipe américaine a publié les résultats de ses travaux réalisés chez des souris malades qui ont été traitées dès leur naissance soit par greffe de moelle osseuse, soit par thérapie génique en injectant directement dans le cerveau le gène de la PPT1 par l'intermédiaire d'un vecteur viral (transporteur qui permet d'apporter le gène au cœur des cellules), soit par les deux approches en même temps.

Les auteurs ont suivi la survie des souris, évalué leurs capacités motrices et réalisé des mesures de l'épaisseur du cortex, des marqueurs de la neuroinflammation, de la quantité de vecteurs présents dans le foie et de l'activité enzymatique PPT1 dans le cerveau et le foie.

Les souris ayant reçu une greffe de moelle osseuse n'évoluent pas différemment des souris malades non traitées. Par contre, celles traitées par thérapie génique ont une apparition plus tardive et une évolution plus lente de la maladie. De façon surprenante, malgré l'absence d'effet démontré de la greffe de moelle osseuse, les souris qui ont bénéficié de la double thérapie (thérapie génique + greffe de moelle osseuse) ont un début de maladie encore plus retardée que celles traitées par thérapie génique seule. Les souris sous thérapie génique ou sous double thérapie ont ainsi une épaisseur du cortex plus importante par comparaison avec les souris non traitées ou ayant reçu une greffe de moelle seule. De même, on observe une forte réduction de la neuroinflammation chez les souris traitées par thérapie génique ou thérapie génique + greffe de moelle osseuse. Par rapport à des souris non traitées, l'activité enzymatique de la PPT1 dans le cerveau des souris traitées par thérapie génique est 1,5 fois plus importante et 6 fois plus pour celles traitées sous double thérapie.

Dans la discussion de leurs résultats, les auteurs indiquent avoir été surpris de l'effet synergique de la thérapie génique associée à une greffe de moelle. Plusieurs hypothèses sont avancées. Bien que ces résultats soient encourageants, des effets secondaires sont néanmoins apparus et les souris décèdent malgré tout de leur maladie, bien que plus tardivement. Des études supplémentaires sont donc nécessaires. Mais les auteurs restent persuadés que le traitement de la céroïde lipofuscinose neuronale infantile se fera par une combinaison de méthodes thérapeutiques.

Publication : "Synergic effects of central nervous system-directed gene therapy and bone marrow transplantation in the murine model of infantile neuronal ceroid lipofuscinosis" *Annals of Neurology* - S.L. Macauley et al. 2012 ; 71:797-804