

24 ans
de recherche
sur les leucodystrophies
la contribution d'ELA



Appel à projets annuel

Depuis 1992, 482 programmes financés pour 41,4 M€

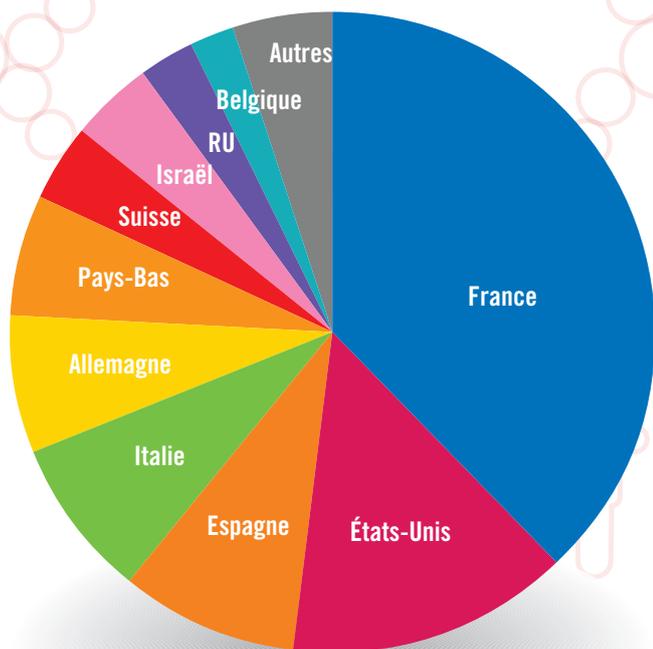
ELA est le premier financeur de la recherche sur les leucodystrophies.

Chaque année, ELA invite la communauté scientifique internationale à soumettre des projets de recherche innovants dans le domaine des leucodystrophies et de la réparation de la myéline, une façon de promouvoir une meilleure connaissance des leucodystrophies dans le monde et le développement de thérapies prometteuses. Ces projets sont sélectionnés par le conseil scientifique d'ELA composé d'experts mondiaux.

Les pays bénéficiaires de ces financements sont en majorité européens (80%) : la France, l'Espagne, l'Italie, l'Allemagne, les Pays-Bas, la Suisse et le Royaume-Uni (RU) ; les États-Unis et Israël représentent un peu moins de 20% (schéma ci-dessous).

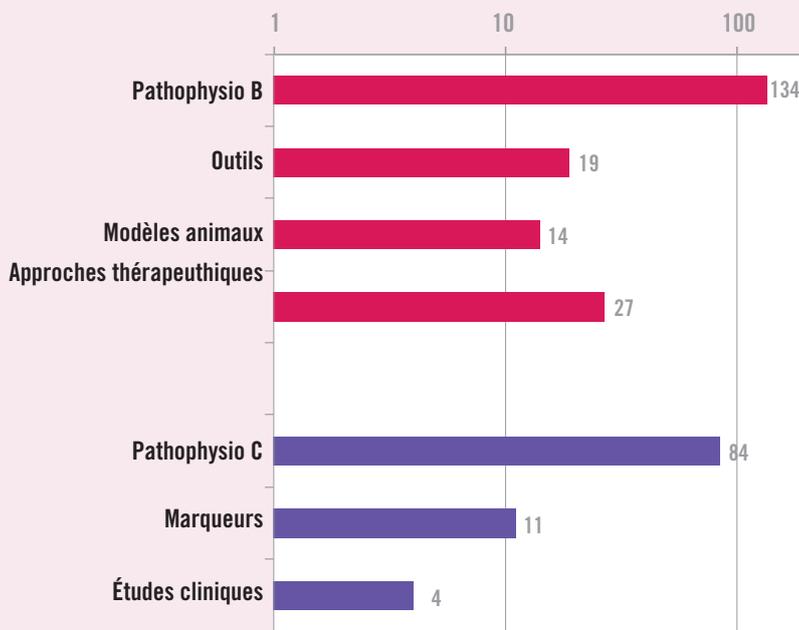
ELA a investi pour que la recherche se développe de façon globale en France, en Europe et dans le monde.

Répartition financements en fonction des pays d'origine des chercheurs



Les dates importantes de l'organisation de la recherche

- **1992** : Mise en place de l'appel à projets ELA
- **2004** : Création de la Fondation
- **2009** : Plan stratégie recherche
- **2015** : Création d'ELA International et dissolution de la Fondation



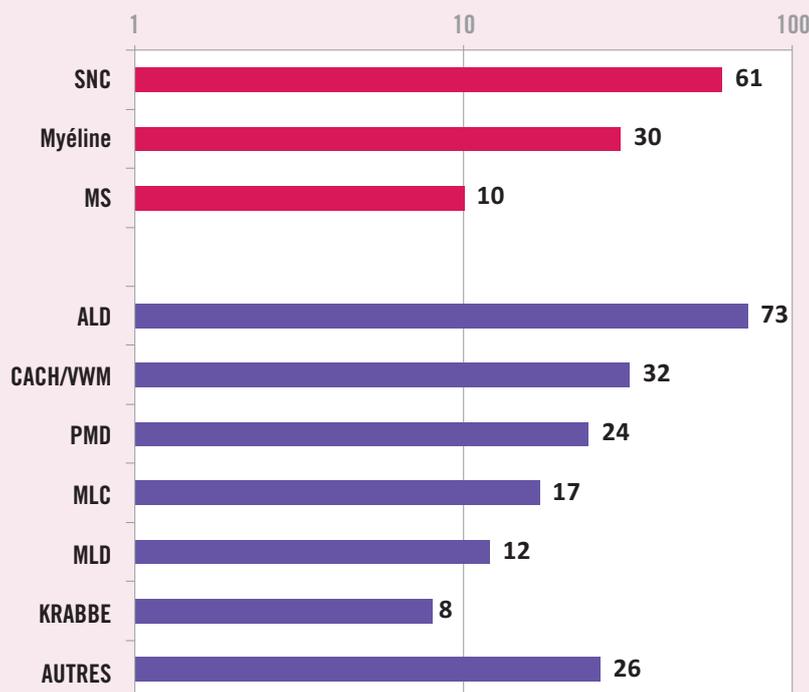
Concernant l'orientation des différents projets de recherche, la compréhension des mécanismes biologiques est l'objectif très largement majoritaire.

Ceci montre que la première étape vers la thérapeutique reste aujourd'hui encore l'accumulation des connaissances.

Figure 2. Orientations des projets de recherche
Abréviations :
Pathophysio B : pathophysiologie des anomalies cellulaires; Pathophysio C : pathophysiologie des manifestations cliniques

Les publications :

- **293** articles revus par des experts ont été publiés
- Recherche fondamentale : **199**
- Recherche clinique : **94**

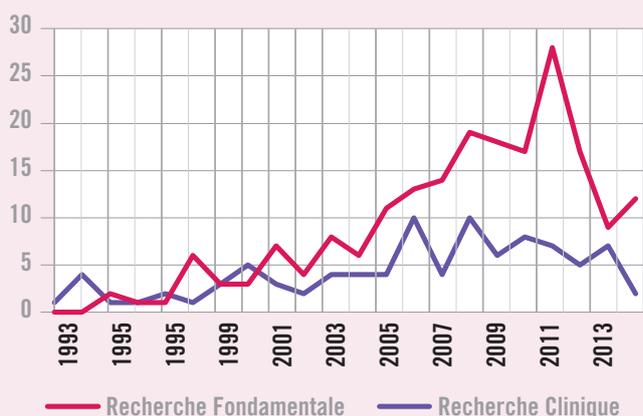


Les travaux de recherche,

en dehors de l'étude du fonctionnement du système nerveux central (SNC), de la production de myéline (MYELINE) et de la sclérose en plaques (SEP), concernent l'ensemble des leucodystrophies (partie droite de la figure 3) avec une prédominance pour la plus fréquente l'adrénoleucodystrophie (ALD).

Figure 3. Répartition des travaux de recherche en fonction des types de leucodystrophies.

Abréviations :
SNC : système nerveux central ; MS : Sclérose en plaques ; ALD : Adrénoleucodystrophie ; CACH/VWM : Ataxie infantile avec hypomyélinisation diffuse du SNC / Leucoencéphalopathie avec disparition de la substance blanche ; PMD : Maladie de Pelizaeus-Merzbacher ; MLC : Leucoencéphalopathie mégalencéphalique avec kystes sous-corticaux ; MLD : Leucodystrophie métachromatique.



Entre 2006 et 2009, l'augmentation importante du budget de l'appel à projets a essentiellement profité à la recherche dite fondamentale (figure 4) dont l'objectif est d'améliorer les connaissances scientifiques générales. La recherche clinique, dont l'objectif est de découvrir comment soigner les malades, reste la cible principale d'ELA.

Figure 4. Évolution du nombre de publications au cours du temps : publications de recherche clinique en noir et de recherche fondamentale en vert.

Les articles publiés dans des revues internationales à impact élevé

- Hematopoietic stem cell gene therapy with a lentiviral vector in X-linked adrenoleukodystrophy. Cartier N. et al. **Science 2009**
- HIV-1 restriction factor SAMHD1 is a deoxynucleotide triphosphate triphosphohydrolase. Goldstone DC et al. **Nature 2011**
- Glycolytic oligodendrocytes maintain myelin and long term axonal integrity. Fünfschilling U. et al **Nature 2012**
- Megalencephalicleukoencephalopathy with subcortical cysts: chronic white matter edema due to a defect in brain ion and water homeostasis. Van der Knaap et al **Lancet Neurol 2012**
- Lentiviral hematopoietic stem cell gene therapy benefits metachromatic leukodystrophy. Biffi A. et al **Science 2013**

Les projets portés par ELA en dehors de l'appel à projets

Pour accélérer la recherche contre les leucodystrophies, d'autres projets sont initiés et soutenus par ELA sous le contrôle d'un comité de pilotage.

- La biobanque D3BLeuko (une biobanque associée à une base de données cliniques)
- La plateforme web Leuconnect dédiée aux patients atteints d'une leucodystrophie et à leurs proches, ayant vocation à réunir des personnes susceptibles de participer à des études cliniques dans cette aire thérapeutique.
- La Thérapie génique dans l'adrénoleudystrophie (ALD) et la leucodystrophie métagromatique (MLD)
- La Biotine dans l'adrénomyélonéuropathie AMN (MD1003, un essai thérapeutique avec un agent promoteur de la réparation de la myéline).

Les grandes étapes de la recherche

- **1995** : Essai de transfert de gènes dans des cellules de patients. **Manipulation in vitro de fibroblastes issus de patients atteints d'ALD** (Cartier et al.)
- **1998** : Correction génétique de cellules de moelle osseuse. **Correction du gène responsable de l'ALD** (Doerflinger et al.)
- **2004** : Création de la Fondation
- **2005** : Essai réussi de greffe chez le macaque. **Induction de la réparation de la myéline endommagée chez la souris par une greffe de cellules productrices de myéline chez le macaque.** (Bachelin et al.)
- **2006** : Essai de thérapie génique chez la souris. **Injection d'un gène correcteur dans le cerveau de la souris MLD induisant une amélioration.** (Sevin et al.)
- **2009** : Une première mondiale : la thérapie génique pour combattre l'ALD. **Équipe du Pr. Patrick Aubourg** (Cartier et al.)
- **2011** : Identification du gène POLR3A. **Mise en évidence de la responsabilité de ce gène muté dans plusieurs leucodystrophies** (Bernard et al.)
- **2013** : Thérapie génique ex vivo pour combattre la MLD. **Initiation d'un essai en Italie (Milan) chez 3 enfants MLD, mais sans symptôme de la maladie** (Biffi et al.). **Thérapie génique in vivo pour combattre la MLD. Initiation d'un essai en France (Paris) chez 5 enfants MLD âgés de 6 mois à 5 ans** (Aubourg et al.)
- **2015** : Création d'ELA International et dissolution de la Fondation.

Les congrès scientifiques

- **2006 Paris**
- **2009 Luxembourg**
- **2015 Paris**

ELA a permis aux chercheurs de se retrouver lors de congrès scientifiques exclusivement centrés sur les leucodystrophies en 2006, 2009 et récemment en juin 2015. Un autre congrès a été organisé en 2011 pour cibler les nouveaux médicaments potentiellement actifs dans les leucodystrophies.

Le double objectif de ces rencontres est d'échanger des connaissances et de favoriser les interactions entre les différents acteurs du développement thérapeutique : les scientifiques, les cliniciens et les industriels, mais aussi les patients.

ELA œuvre pour que la recherche avance au service des patients, avec toujours la thérapeutique en ligne de mire. Le colloque annuel famille chercheur participe à cet objectif en réunissant les patients, leurs familles et les chercheurs.