RECHERCHE 2023

ELA International soutient et encourage la recherche dans le domaine des leucodystrophies. L'objectif est de permettre aux chercheurs français et internationaux d'avoir les moyens d'agir, pour mieux comprendre les mécanismes de la maladie et de son évolution notamment au travers de l'utilisation d'outils d'évaluation de la maladie et de biomarqueurs. De leur côté, les cliniciens réalisent des essais cliniques, pour améliorer les soins, le confort des malades, soulager la douleur et prolonger la vie.

✓ LE POINT SUR LA RECHERCHE

• Le conseil scientifique

Le conseil scientifique d'ELA International s'est renouvelé cette année avec la nomination à la vice-présidence du conseil du Pr. Nicole Wolf, MD. PhD., neurologue pédiatre au centre expert, dans le groupe de recherche sur les maladies de la substance blanche au Centre médical universitaire VU d'Amsterdam, aux Pays-Bas. Le Pr. Alessandra Biffi, MD., Chef du service d'hématologie pédiatrique, division oncologie et greffe de cellules souches de l'Hôpital universitaire de Padoue, en Italie, experte de la thérapie génique, a intégré le conseil scientifique. Enfin, le Dr. Annette Bley, Chef de la clinique des leucodystrophies pédiatriques au Centre médical universitaire d'Hambourg, en Allemagne, a également rejoint le conseil. Le tiers sortant cette année (Elena Ambrosini, Raul Estevez, Samuel Groeschel, David Hunt et Adeline Vanderver) a été invité à renouveler son mandat jusqu'en mai 2026.

Cette année les membres du conseil scientifique se sont réunis virtuellement dans l'après-midi pour la session de printemps, et en personne à l'automne pour la première fois depuis la crise sanitaire de 2020. Les chercheurs qui ont fait le déplacement à Paris ont pu concentrer leurs efforts tout au long de la journée sur l'étude des projets soumis, bénéficiant ainsi d'un cadre réservé sans interruption extérieure.

5 projets déjà en cours ont été évalués cette année, 4 au printemps et 1 à l'automne, et ont reçu un avis favorable pour leur renouvellement. Ces renouvellements ont été validés par l'Assemblée Générale d'ELA international, pour un total de 380 682 € comme initialement prévu. Les rapports finaux de 8 projets des appels d'offres antérieurs ont été également évalués par le conseil qui a considéré que les projets étaient réussis et les investissements bien orientés. La session d'automne a permis d'évaluer les 25 dossiers reçus à l'appel d'offres 2023. Sept de ces projets ont été validés par l'Assemblée Générale d'ELA international, pour un total de 1 265 560 €.

• L'appel d'offres 2023

Comme chaque année, ELA International a publié un appel d'offres destiné à la communauté scientifique internationale. L'appel d'offres a été ouvert le 07 avril et clôturé le 01 juin. Vingt-cinq candidatures ont été reçues cette année, contre 20 en 2022.

Les thématiques retenues pour l'appel d'offres 2023 étaient :

- Essai Clinique / préparation aux essais cliniques, y compris l'élaboration d'indicateurs d'effets à long terme, la caractérisation de biomarqueurs, des protocoles d'imagerie, des études pharmacodynamiques / pharmacocinétiques.
- Etudes précliniques testant spécifiquement des thérapies (thérapies géniques, cellulaires, enzymologiques ou pharmacologiques).
- Développement de modèles animaux ou cellulaires (par exemple iPSC dérivées de patients) pertinents des leucodystrophies humaines.
- Etude des mécanismes responsables de la maladie, afin d'identifier de nouvelles approches thérapeutiques.

En 2023, **7 projets ont été sélectionnés** par les conseil scientifique et validés par l'Assemblée Générale d'ELA international sur les 25 candidatures (soit 28% des dossiers, contre 30% en 2022). Ils feront l'objet d'un financement pour un total de **1 265 560 € sur deux ans**.

Projets retenus Appel d'Offres 2023

Investigateur principal	Pays d'origine	Equipes Années	Maladie concernée	Titre	Montant accordé
Sara Carpi		2 équipes 2 ans	Krabbe	Etude du GPR65 comme nouvelle cible thérapeutique dans la maladie de Krabbe	120 000 €
Markus Damme		1 équipe 2 ans	HLD16	Vers la compréhension des mécanismes moléculaires de la leucodystrophie hypomyélinisante de type 16 (HLD16), provoquée par une mutation dominante de TMEM106B	195 800 €
Raúl Estévez		1 équipe 2 ans	MLC	Dépistage des chaperons pharmacologiques pour la leucoencéphalopathie mégalencéphalique avec kystes sous-corticaux	156 080 €
Elly Hol		2 équipes 2 ans	AxD	La maladie d'Alexander à l'échelle nanométrique dans des organoïdes cérébraux dérivés de patients	200 000 €
Kleopas Kleopa		2 équipes 2 ans	PMLD1	Accélérer la thérapie génique pour PMLD1	199 680 €
Carole Linster		1 équipe 2 ans	Zellweger	Vers des thérapies basées sur des mécanismes pour les troubles du spectre de Zellweger	200 000 €
Gad David Vatine		1 équipe 2 ans	HIKESHI	Un cerveau-sur-puce pertinent chez l'homme, pour des tests précliniques de thérapie génique pour la leucodystrophie hypomyélinisante liée à HIKESHI - une étude de preuve de concept pour les leucodystrophies monogéniques	194 000 €

AO 2023 TOTAL : 1 265 560 €

<u>Ce qu'il faut retenir</u> :

- La répartition géographique des financements en 2023 couvre 6 pays européens : Allemagne, Chypre, Espagne, Italie, Luxembourg et Pays-Bas ; et un projet Israëlien. L'europe reçoit 85% du budget global alloué pour les nouveaux projets.
- Les 7 projets selectionnés étudient chacun une forme différente de leucodystrophies : AxD, HIKESHI, HLD16, maladie de Krabbe, MLC, PMLD1 et Zellweger.
- Avec 4 nouvelles formes de leucodystrophies, HIKESHI, HLD16, PMLD1 et Zellweger, c'est un total de 20 leucodystrophies différentes qui ont été étudiées avec le soutient d'ELA depuis les neuf dernières années.

AxD : maladie d'Alexander, HIKESHI : HLL - Leucodystrophie hypomyélinisante 13, HLD16 : Leucodystrophie hypomyélinisante 16, MLC : leucodystrophie mégalencéphalique avec kystes sous-corticaux, PMLD1 : Maladie de Pelizaeus-Merzbacher like 1, Zellweger : Maladie du spectre de Zellweger.

Pour l'année 2023, le budget global alloué à la recherche s'est élevé à **1 240 488 € :**

- 7 **nouveaux projets** pour un montant de **635 680 €**
- 5 projets en **renouvellement** pour un montant de **360 682 €**
- 2 projets cliniques pour un montant de **244 126 €**

• La plateforme Leuconnect

Leuconnect.com est une plateforme en ligne qui rassemble une communauté de patients et de familles, concernée par les leucodystrophies en France et à l'international. L'objectif est de **favoriser les études cliniques dans le domaine des leucodystrophies**. La plateforme est hébergée chez un hébergeur agréé de données de santé et répond aux normes du Règlement Général sur la Protection des Données (RGPD) et de la Commission National de l'Informatique et des Libertés (CNIL).

En 2023, la cohorte virtuelle continue de grandir et de diversifier : 18 types de leucodystrophies et 31 pays qui y sont représentés.

Trois études sont en cours pour explorer la situation des femmes ayant une adrénoleucodystrophie liée à l'X. Conduite par l'équipe du Pr. Wolfgang Koehler de l'université de Leipzig en Allemagne, et issue d'un appel d'offre exceptionnel de 2020, l'étude appelée « SMART-ALD » ouverte en allemand a réussi à recruter le nombre total de patientes attendues en Allemagne, et le recrutement est clos. L'étude a pour objectif d'établir l'utilité d'un suivi médical personnalisé à l'aide d'objets connectés afin d'améliorer la prise en charge du patient et donc sa qualité de vie.

Une étude sur la qualité de vie des femmes atteintes d'adrénoleucodystrophie liée à l'X est également en cours sur Leuconnect et conduite par l'équipe du Pr. Wolfgang Koehler. L'étude est accessible en allemand, anglais, et en français, mais aussi en espagnol et en italien. Les inscriptions se poursuivent pour les femmes qui n'y ont pas encore participé et l'étude a été prolongée jusqu'en 2024. L'objectif est d'inclure le nombre le plus important possible de femmes porteuses du gène de l'adrénoleucodystrophie pour des résultats encore plus significatifs et probants.

Une troisième étude a été ouverte cet été. Menée par les équipes du Pr. Eichler à Boston et du Pr. Engelen à Amsterdam, cette étude en deux temps va s'intéresser au syndrome des jambes sans repos chez les femmes porteuses du gène de l'adrénoleucodystrophie, et du traitement de ce syndrome chez ces patientes. L'étude nécessitera dans sa deuxième partie l'intervention des cliniciens, et les patientes devront se rendre sur les sites de l'étude pour y être suivies. Ces contraintes cliniques et géographiques, limite l'accès à l'étude aux patientes de ces centres et imposent que l'étude soit en anglais et en néerlandais. Le déclenchement de la phase interventionnelle de l'étude est prévu dans la continuité de la première phase ouverte cette année.

Leuconnect regroupe **une communauté de patients engagés** et offre aux professionnels de santé des fonctionnalités et des avantages pour une mise en œuvre facile et rapide de leurs études cliniques en ligne. La plateforme continue de séduire les familles et les professionnels de santé, en leur offrant une interface unique, hybride entre un registre de patients et un système d'étude clinique en ligne.

• Les évènements

Colloque Familles/Chercheurs - Mars 2023

ELA international a proposé le **colloque Familles/Chercheurs** en virtuel sur 2 après-midis consécutives, les samedi 15 et dimanche 16 mars. Une traduction simultanée en cinq langues (allemand, anglais, espagnol, français et italien) a été rendue possible par la participation de 14 interprètes. Les quatre ateliers ont été animés par 19 chercheurs :

Session 1 : Adrénoleucodystrophie ALD et adrénomyéloneuropathie AMN
Session 2 : Génétique et leucodystrophies indéterminées – maladie de Pelizaeus-Merzbacher PMD – POLR3-HLD 4H
Session 3 : Leucoencéphalopathie mégalencéphalique avec kystes sous-corticaux MLC, syndrome CACH, maladies de Canavan et d'Alexander
Session 4 : Syndrome d'Aicardi-Goutières AGS, Maladies du spectre de Zellweger, maladie de Krabbe et leucodystrophie métachromatique MLD

De très nombreuses familles, représentant 21 nationalités, **ont participé à l'événement**, traduisant leurs attentes et l'intérêt constant pour ces échanges avec les chercheurs. Les sessions ont été enregistrées et sont accessibles en ligne sur le site d'ELA International.

Comité d'éthique

Pour être accompagnée dans sa réflexion éthique initiée lors du symposium organisée en 2022, ELA International a décidé de mettre en place en 2023 un comité d'éthique afin d'identifier les valeurs sur lesquelles l'association peut s'appuyer pour garantir au mieux l'intérêt des patients et des familles.

Le comité associe 11 membres, des représentants des familles d'ELA de plusieurs pays européens, des experts de l'éthique, du droit, des sciences humaines, et des scientifiques, favorisant ainsi un travail collégial et multidisciplinaire. Cette diversité assure une réflexion équilibrée lors de l'évaluation des questions d'éthique. Les réunions du comité d'éthique, animé par Grégoire Moutel, expert des questions éthiques, au CHU de Caen en France, sont traduites dans les 3 langues des membres du comité (anglais, espagnol et français), permettant à chacun de participer à l'évènement.

Le comité est invité à discuter de sujets comme le dépistage néonatal, l'accès aux traitements innovants, mieux associer le patient dans la recherche clinique, et encadrer les partenariats d'ELA dans la recherche, afin de nourrir les discussions d'ELA et d'établir une charte éthique.

Sur la base de la charte éthique établie par ELA, le comité d'éthique pourra examiner des propositions, des projets ou des actions pour déterminer si elles sont en adéquation avec les valeurs éthiques d'ELA. Il pourra apporter des conseils et des recommandations éclairés.

• Actualités de la recherche

Le dépistage néonatal

Avec les découvertes ces dernières années des premiers traitements pour les leucodystrophies, les premiers programmes de dépistage néonatal ont pu être envisagés. Deux leucodystrophies sont aujourd'hui dépistées dans certains territoires : l'adrénoleucodystrophie et la leucodystrophie métachromatique.

La première loi exigeant le dépistage de l'adrénoleucodystrophie chez les nouveau-nés (garçons et filles) dans l'État de New York aux Etats-Unis a été adoptée en 2013. L'adrénoleucodystrophie a été incluse dans la liste fédérale des maladies pour lesquelles un dépistage néonatal est recommandé en janvier 2017, et aujourd'hui, 42 états américains sur 50 ont mis en place un dépistage néonatal de l'adrénoleucodystrophie dans la population générale. Aux Pays-Bas, le dépistage néonatal de l'adrénoleucodystrophie chez les garçons est effectif depuis le 1er octobre 2023. Le dépistage néonatal de la leucodystrophie métachromatique est devenu une réalité dans l'état de l'Illinois aux Etats-Unis, depuis l'été 2023. De nombreuses études de faisabilité sont en cours en Europe et notamment en France.

Aujourd'hui, la prise en charge des leucodystrophies, si elle ne guérit pas encore, s'attache à améliorer la qualité de vie des patients et de leurs familles, et à apporter de la vie aux jours, quand on ne peut apporter des jours à la vie. Pour être efficaces, les traitements doivent être administrés le plus tôt possible et dans ce contexte le dépistage néonatal a potentiellement un rôle important à jouer. Accompagné de son Comité d'éthique, ELA souhaite aujourd'hui que les leucodystrophies puissent être dépistées le plus tôt possible.

• La recherche 2023 en chiffres

Depuis la création d'ELA, **48,8 millions d'euros** ont été investis dans la recherche médicale correspondant au financement de **571 programmes**, ce qui fait d'ELA le premier financeur privé de la recherche sur les leucodystrophies.

Tableau des projets financés par ELA International dans le cadre de l'appel d'offres 2023

Liste des projets financés par ELA dans le cadre de l'appel d'offres			2023
Laboratoire		**Projet**	**Montant**
Bongarzone Ernesto	Anatomie et biologie cellulaire, Université de l'Illinois, Chicago, Etats-Unis	Thérapie par réduction de substrat pour la maladie de Krabbe	100 000 €
Brites Pedro	Biologie des neurolipides, Institut de recherche et d'innovation en santé, Université de Porto, Porto, Portugal	Démêler la pathologie et les mécanismes pathologiques de la leucoencéphalopathie nouvellement identifiée causée par une altération du transport de la choline	84 000 €
Carpi Sara	Département des Sciences de la Santé, Université « Magna Græcia » de Catanzaro, Catanzaro, Italie	Etude du GPR65 comme nouvelle cible thérapeutique dans la maladie de Krabbe	60 000 €
Cecchini Marco	NEST, Institut. Nanosciences, CNR, Pise, Italie		
Damme Markus	Université Christian Albrechts de Kiel, Kiel, Allemagne	Vers la compréhension des mécanismes moléculaires de la leucodystrophie hypomyélinisante de type 16 (HLD16), provoquée par une mutation dominante de TMEM106B	97 900 €
Eckhardt Matthias	Institut de biochimie et de biologie moléculaire, Université de Bonn, Bonn, Allemagne	Evaluation du rôle du neuropeptide N-acétylaspartylglutamate dans la pathogenèse de la maladie de Canavan à l'aide de nouveaux modèles de souris transgéniques	7 000 €
Estévez Raúl	Université de Barcelone, L'Hospitalet de Llobregat, Espagne	Dépistage des chaperons pharmacologiques pour la leucoencéphalopathie mégalencéphalique avec kystes sous-corticaux	83 040 €
Hol Elly	Centre médical universitaire d'Utrecht, Pays-Bas	La maladie d'Alexander à l'échelle nanométrique dans des organoïdes cérébraux dérivés de patients	100 000 €
Tremblay Marie-Eve	Université de Victoria, Canada		
Kleopa Kleopas	Institut chypriote de neurologie et de génétique, Nicosie, Chypre	Accélérer la thérapie génique pour PMLD1	97 740 €
Piemonte Fiorella	Hôpital pour enfants Bambino Gesu , IRCCS, Rome, Italie		
Linster Carole	Université du Luxembourg, Luxembourg	Vers des thérapies basées sur des mécanismes pour les troubles du spectre de Zellweger	100 000 €
Montini Eugenio	Institut Telethon de thérapie génique (SR-Tiget), Hôpital Saint Raphael, Milan, Italie	L'ADN libre circulant comme nouveau biomarqueur de la leucodystrophie métachromatique	100 000 €
Pietrogrande Giovanni / Wolvetang Ernst	Institut australien pour la bio-ingénierie et les nanotechnologies, Université du Queensland, Brisbane, Australie	Décryptage de l'hétérogénéité de la maladie : analyse spatio-temporelle de la pathologie au niveau moléculaire et cellulaire dans HBSL	69 682 €
Vatine Gad David	Université du Negev Ben-Gurion, Tel Aviv, Israël	Un *cerveau-sur-puce* pertinent chez l'homme, pour des tests précliniques de thérapie génique pour la leucodystrophie hypomyélinisante liée à HIKESHI - une étude de preuve de concept pour les leucodystrophies monogéniques	97 000 €

Nouveaux Projets
Projets renouvelés