

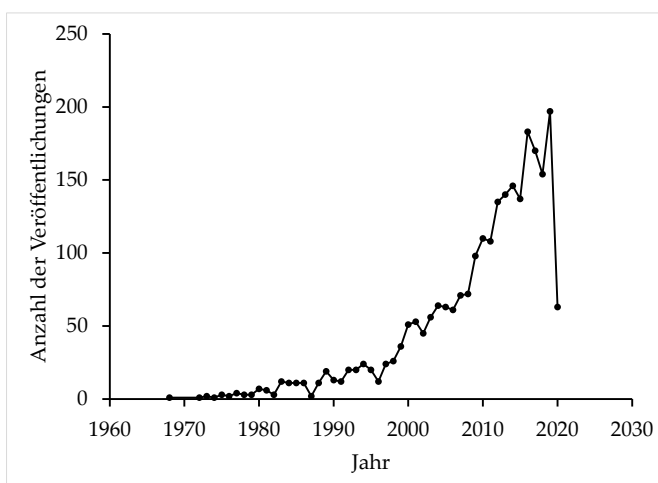
Frank W. Pfriegeer, Directeur de Recherche, CNRS
fw-pfriegeer@gmx.de ou frank.pfriegeer@unistra.fr
Institut des Neurosciences Cellulaires et Intégratives, Strasbourg
(Traduction: [Kern AG](#), porté par [NPSuisse](#))

Chère lectrice, cher lecteur,

Vous avez entre les mains le tout premier numéro fraîchement sorti de l'imprimerie de mon nouveau magazine à paraître trois à quatre fois par an. Avec ce type de journal, j'aimerais vous informer – régulièrement, je l'espère – sur les derniers résultats de la recherche sur la maladie Niemann-Pick type C.

Comme l'indique le titre il s'agit d'une sélection personnelle, il n'y a donc aucune prétention à l'exhaustivité. Néanmoins, ce *digest* (*pas digestion!*) se fonde naturellement sur de « vraies » publications, référencées dans la base des publications biomédicales [Pubmed](#). La majorité des travaux sont évalués par des pairs. Cela signifie que les résultats ainsi que leur présentation et leur interprétation ont été examinés, le plus souvent de manière anonyme, par au moins deux, souvent trois experts, qui peuvent ensuite demander des corrections ou des ajouts. J'ai mis tout en œuvre pour assurer l'exactitude des informations, mais je ne peux pas la garantir. Mes évaluations et interprétations sont mon opinion personnelle et ne prétendent pas à une quelconque validité.

Ma recherche Pubmed comprend les termes suivants : « **niemann pick type c OR niemann pick type C1 OR niemann pick type c2 OR npc1 OR npc2** ». Pour ce numéro, j'ai choisi la période du 1^{er} janvier au 31 mars 2020. La recherche a abouti à un total de **63** publications scientifiques dans diverses revues scientifiques. Les résultats pertinents pour les patients sont énumérés en premier, suivis des études sur des modèles animaux et cellulaires et des résultats « diverses ». Je ne mentionne que les études auxquelles je peux accéder avec mon accès institutionnel, certaines revues sont donc malheureusement laissées de côté. Comme il est d'usage, les publications sont citées avec le nom du premier auteur, la préposition « et al. » dans le cas de plus de deux auteurs et l'année.



La figure montre l'évolution du nombre d'articles scientifiques sur le sujet au cours des dernières années. Le cours presque exponentiel de cette courbe – avant les effets du Covid-19 – est évident même pour les personnes non initiées. Le chiffre de 2020 ne reflète naturellement que le chiffre de janvier à début avril.

Patients

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28865947>

Des études de collègues espagnols (Lopez-de-Frutos et al., 2020) décrivent de nouvelles variantes de la protéine NPC1, notamment le cas d'un patient NPC de 26 ans souffrant de symptômes neurologiques et psychiatriques et présentant une variante connue (p.Ile1061Thr) et une variante précédemment inconnue (p.Val856Ala).

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31639880>

Grâce à l'imagerie par résonance magnétique (IRM), un groupe allemand (Gburek-Augustat et al., 2020) a pu montrer que les patients atteints de NPC présentant différents stades de la maladie, c'est-à-dire infantile précoce / tardive, juvénile, etc. présentent également différents changements dans certaines régions du cerveau. C'est une preuve supplémentaire que l'IRM peut éventuellement être utilisée pour suivre l'évolution de la maladie dans le cerveau de manière non invasive et pour vérifier les effets possibles des traitements.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32033912>

Une étude intéressante (Sidhu et al., 2020) traite du sujet bien connu des biomarqueurs, c'est-à-dire des substances ou des approches très recherchées qui servent au diagnostic et à la surveillance de l'état des patients atteints de NPC. Il y a quelque temps, un nouveau marqueur appelé LysoSM-509 a été présenté, qui semblait être un dérivé de la célèbre sphingomyéline, un composant de la membrane cellulaire souvent associé au cholestérol. Cependant, la structure de cette nouvelle molécule est restée inconnue. Cela a empêché la synthèse de la substance et la détermination exacte de sa concentration dans le sang des patients. En bref, l'élucidation de la structure l'année dernière était un véritable événement : il s'agit d'une « graisse » inconnue jusqu'alors, appelée N-palmitoyl-O-phosphocholinesérine, ou PPCS pour faire court. L'étude actuelle confirme que la concentration de PPCS est en fait beaucoup plus élevée dans le sang des patients NPC et peut-être aussi des patients ASMD, mais pas chez les patients atteints d'autres maladies ni chez les sujets sains. Le PPCS est donc très spécifique au NPC. Cependant, la concentration dans le sang est peu affectée par le traitement à la cyclodextrine du cerveau (ponction lombaire). On ne sait pas encore exactement où et comment cette molécule est créée et quelle est sa fonction.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32138288>

Une étude de Dardis et al. (2020) résume les études de génétique moléculaire des 105 patients atteints de NPC connus en Italie. Les auteurs soulignent que le nombre de patients adultes diagnostiqués est en augmentation, que la mutation I1062T est en fait relativement rare et qu'un grand nombre de variantes différentes peuvent être trouvées. Dans le même temps, de nouvelles variantes ont été découvertes. Une fois de plus, il est démontré que d'autres facteurs génétiques déterminent clairement les symptômes.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32178982>

Une étude du Royaume-Uni fait le point (Cooper et al., 2020) sur le diagnostic à base d'oxysterol. Les auteurs concluent après cinq ans que le test détecte de manière fiable les

patients atteints de NPC, mais que des résultats faux négatifs (NPC non détecté) et faux positifs sont également possibles, car les patients atteints d'autres maladies comme le NP A/B et la maladie de Wolman présentent également des valeurs élevées.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32209649>

Le groupe autour de Mark Walterfang (Walterfang et al., 2020) montre dans une nouvelle étude de PET scan chez des patients NPC adultes une augmentation de la neuroinflammation dans la substance blanche du cerveau. Pour rappel, une partie de la neuroinflammation, c'est-à-dire la réaction inflammatoire dans le cerveau, est l'activation des cellules dites microgliales, qui peut être mesurée par une certaine substance administrée aux personnes testées. Par rapport aux sujets témoins du même âge, les cellules de la substance blanche étaient plus fortement activées chez les patients que celles de la substance grise. La substance blanche est principalement constituée de câbles nerveux. Dans le même temps, une diminution du volume de ces zones du cerveau a été observée, bien que cela ne semble pas dépendre de la gravité de la maladie. Ces travaux montrent une fois de plus que les méthodes d'imagerie peuvent éventuellement être utilisées pour les tests d'efficacité – mais uniquement en combinaison avec d'autres mesures (tels que les biomarqueurs !).

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32222928>

Une étude très réjouissante nous vient de Munich. Elle montre que les patients atteints de NPC présentent effectivement des changements pathologiques de la rétine (Havla et al., 2020). C'est ce que prévoyaient déjà nos études avec des modèles sur les souris publiées en 2010. La présente étude le confirme en utilisant la tomographie par cohérence optique (OCT en abrégé). Elle montre que certaines couches de la rétine sont plus fines chez les patients atteints de NPC que chez les sujets témoins. Cet examen non invasif de la rétine peut donc être un moyen viable – tout comme le PET et l'IRM mentionnées ci-dessus – de suivre la progression de la maladie et de vérifier les éventuels effets thérapeutiques.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32234823>

Le même groupe de Munich a également publié une étude sur 20 porteurs hétérozygotes de mutations NPC1 cliniquement insignifiantes (Bremova-Ertl et al., 2020). Cette mesure visait à détecter tout signe précoce de neurodégénérescence. L'étude a en effet montré des changements notables dans les mouvements oculaires, les tests cognitifs et l'activité métabolique dans certaines régions du cerveau, en particulier le cervelet, chez certains des sujets.

Modèles animaux

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31312996>

Le groupe de Stephen Turley rapporte une lente accumulation de cholestérol dans l'intestin grêle des souris déficientes en NPC1 (modèle Balb/c) (Lopez et al., 2020). Ce changement est atténué par le traitement à l'ézétimib, qui inhibe le cousin de la NPC1, la protéine NPC1L1, et à la cyclodextrine. Les effets du dysfonctionnement de la NPC1 sur l'intestin grêle n'ont été que très peu étudiés jusqu'à présent.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31668555>

Une étude du laboratoire de Denny Porter se penche sur la question extrêmement importante de savoir pourquoi les patients atteints de NPC présentent des différences aussi importantes en termes de symptômes et de progression de la maladie (Cougnoux et al., 2020). Si d'autres facteurs génétiques, c'est-à-dire les différences individuelles de constitution génétique, figurent en bonne place sur la liste (voir ci-dessus), il existe bien sûr aussi des facteurs environnementaux. Il s'agit notamment des infections prénatales ou de situations similaires qui activent le système immunitaire des femmes enceintes. Pour vérifier cela, des souris enceintes déficientes en NPC1 (nih, Balb/c) ont été confrontées à un agent qui déclenche artificiellement une forte réponse immunitaire, c'est-à-dire qui imite une infection virale. Cette intervention a aggravé l'évolution de la maladie chez les descendants femelles des souris de manière faible mais mesurable. La question de savoir si cela s'applique également aux humains reste bien sûr incertaine – en raison de la question de la transférabilité des résultats entre les animaux et les humains. Cependant, les influences de l'environnement sur l'évolution de la maladie restent d'actualité.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31862414>

Une étude sur des souris porteuses de la mutation dite nmf164, qui montrent une progression de la maladie plus lente que la souris déficiente en NPC1 Balb/c (allèle nih), confirme une fonction réduite des mitochondries dans le foie (Erickson et al., 2020). Les mitochondries garantissent l'approvisionnement énergétique des cellules et jouent donc un rôle clé, par exemple pour les cellules nerveuses gourmandes en énergie. Ces changements touchent particulièrement les jeunes souris. Curieusement, le dysfonctionnement diminue avec l'âge. Le foie semble donc être capable de lutter contre cela.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31937940>

Nouvelles du front de la thérapie génique : un groupe de l'université de Harvard aux États-Unis présente une nouvelle approche pour réparer les défauts génétiques de manière générale. Cette approche est basée sur de petits assistants artificiels, les « Base-Editors ». Ces enzymes basées sur CRISPR-CAS peuvent directement corriger le matériel génétique, par exemple en remplaçant des lettres (les bases) (Levy et al., 2020), une sorte de "blanco" pour l'ADN. Ces petits assistants doivent bien sûr être introduits dans les cellules, ce qui devrait fonctionner avec le fameux virus AAV. Malheureusement, l'ADN avec le plan des enzymes ne rentre pas dans le virus, car il est trop long. Le groupe a maintenant pu montrer que le plan peut être réparti sur deux virus. Les cellules infectées par les deux virus peuvent alors construire les enzymes en utilisant les moitiés de plan de construction jointes.

Malheureusement, les travaux ne sont pas encore accessibles et seront soumis à un embargo jusqu'en juin 2020. Cela arrive, surtout quand il s'agit de sujets aussi importants.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31996359>

Un article très intéressant du laboratoire de Bill Pavan présente un nouveau modèle sur les souris pour le NPC (Rodriguez-Gil et al., 2020). Il apporte surtout de nouvelles preuves importantes que l'évolution de la maladie est influencée par des facteurs génétiques (voir ci-dessus). Les résultats confirment que l'espérance de vie des souris change lorsque la même

mutation NPC1 est croisée dans différentes souches de souris. Cela revient à croiser une race de chien agressif avec une autre race et à découvrir que la progéniture est douce comme un agneau. Là aussi, les facteurs génétiques jouent un rôle important. Naturellement, la question essentielle est de savoir quels facteurs influencent les symptômes du NPC. L'étude franchit une étape importante à ce sujet. Elle montre que, premièrement, il existe plusieurs sites dans le génome qui modifient la durée de vie du NPC, deuxièmement, ces facteurs sont additifs et, troisièmement, ils se trouvent sur les chromosomes 1, 7 et 17 de la souris. Toutefois, les chromosomes sont très longs et contiennent des milliers de gènes et de sections régulatrices. L'identification de ces facteurs et les preuves importantes qu'ils modifient la symptomatologie du NPC – tout du moins dans le modèle sur les souris – sont maintenant à portée de main. Les expériences nécessaires sont très complexes et nécessitent des armées entières d'animaux, cela va donc prendre encore un certain temps.

Cellules

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31489965>

Une étude japonaise a examiné une lignée cellulaire pour savoir si, et de quelle manière, la sphingomyéline influence l'accumulation du cholestérol (Wanikawa et al., 2020). Les deux lipides s'accumulent dans les cellules, mais la mesure dans laquelle l'accumulation de l'un entraîne l'accumulation de l'autre n'est pas claire. Cela revient à se demander si c'est l'œuf ou la poule qui était là en premier. Malheureusement, de telles études sur les lignées cellulaires doivent être traitées avec prudence, car la validité des résultats pour les cellules « normales » dans un corps vivant est douteuse.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31509197>

Dans ce travail, le groupe de Bill Balch montre qu'un composé chimique appelé JG98 peut inverser l'accumulation de cholestérol dans les fibroblastes des patients atteints de NPC (Wang et al., 2020). Toutefois, cela ne concerne que les mutations qui entraînent des erreurs dans le repliement de la protéine NPC1 et donc sa dégradation. JG98 inhibe certains composants de la protéine dite de choc thermique 70 à l'intérieur de la cellule, et est actuellement testé comme médicament pour le traitement du cancer. Il faut vérifier si la substance fonctionne également dans des modèles sur les animaux ou même chez des patients.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31988149>

Une étude de Harvard a de quoi donner le tournis à notre auteur (Felts et al., 2020). La question fondamentale est de savoir comment la cyclodextrine inverse l'accumulation pathologique de cholestérol dans les cellules. Les résultats sont – comme souvent – contradictoires. Le groupe se réfère à des études antérieures, dont l'une des nôtres, et cherche à savoir si la cyclodextrine déclenche la libération directe de cholestérol par la cellule. Comme modèle, le groupe utilise une lignée cellulaire, comme d'autres l'ont fait auparavant, et constate que le cholestérol est effectivement libéré, mais par un mécanisme différent de celui que les études précédentes, dont la nôtre qui était réalisée avec des cellules nerveuses fraîchement isolées. Cela soulève des questions fondamentales auxquelles l'ensemble de la science biomédicale est confronté : ce que vous découvrez grâce aux

recherches sur les cultures cellulaires s'applique-t-il également aux animaux vivants, et ce que vous observez chez les animaux s'applique-t-il également aux humains ? Quel est le degré de confusion causé par la seule recherche sur des modèles inadaptés ?

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32072649>

L'étude d'un groupe danois (Hede et al., 2020) tente une nouvelle approche pour corriger le défaut génétique pour Niemann-Pick type C2. Pour rappel, le NPC2 est le partenaire « soluble » non membranaire du NPC1 qui transmet le cholestérol à ce dernier. La protéine est petite, mais elle ne traverse pas la barrière hémato-encéphalique. Par conséquent, une thérapie de remplacement relativement simple ne peut pas fonctionner. C'est donc le même problème qu'avec le Niemann-Pick type A ou A/B. L'idée du groupe est de faire en sorte que les cellules qui forment la barrière hémato-encéphalique produisent elles-mêmes des NPC2 et les libèrent ensuite dans le cerveau. L'étude montre que cela pourrait être possible dans des cultures cellulaires, mais malheureusement la quantité de protéines est encore beaucoup trop faible.

Divers

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31711697>

Un rapport du secteur agricole, destiné aux éleveurs de porcs et aux autres parties intéressées et basé sur une étude réalisée en Colombie (Valencia et al., 2020). Il a été prouvé que la quantité de NPC2 détermine la tolérance à la congélation du sperme de porc : plus il y en a, mieux c'est. Nous ne savons pas encore pourquoi il en est ainsi. Cela ne s'applique pas non plus aux autres animaux ou aux humains.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31940478>

Autres informations concernant le règne animal (Takadate et al., 2020) : Les chauves-souris, qui sont porteuses des virus Ebola et Marburg, présentent des différences dans la protéine NPC1, et ces différences déterminent si la chauve-souris peut être infectée par l'un ou l'autre des virus.