

Par le Dr. rer. nat. Frank W. Pfriegeer

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,

C'est reparti ! Bienvenue à la troisième édition du Pfriegeer's Digest, qui couvre la période du 1^{er} août au 31 octobre 2020. Le lien pour la recherche dans PubMed est le suivant :

[\(\(niemann pick type c OR niemann pick type C1 OR niemann pick type c2 OR npc1 OR npc2\) AND \(\("2020/08/01"\[Date - Publication\] : "2020/10/31"\[Date - Publication\]\)\)\) NOT \(\("2020/01/01"\[Date - Publication\] : "2020/07/31"\[Date - Publication\]\)\)](#).

Au cours de cette période, 48 publications sont parues dans des revues scientifiques. Petite rappel: 1) Les articles de synthèse ou les études de cas ne sont pas commentés. 2) Je ne décris que des articles que je peux lire entièrement, 3) la sélection est subjective, 4) j'essaie de donner des informations correctes mais je ne peux pas les garantir, 5) les évaluations et les interprétations sont mon opinion personnelle et ne prétendent à aucune validité.

Patients

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32073546/>

Solomon et al. (2020) ont étudié l'influence du miglustat / Zavesca sur les troubles de la déglutition ainsi que sur le risque dit d'aspiration, c'est-à-dire le risque de fausse route. C'est difficile à croire, mais la déglutition est en fait un processus très complexe qui est en partie contrôlé par la volonté et les réflexes, et de manière neuronale dans tous les cas. Des études antérieures sur des patients atteints de NPC ont montré que le miglustat ralentit l'aggravation des troubles de la déglutition. La nouvelle étude sur 50 patients le confirme dans l'ensemble avec des données quantitatives (donc des chiffres !) provenant de tests standardisés.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32931663/>

Douce nuit, sainte nuit – pas vraiment ! Une étude réalisée au Portugal (Encarnaco et al., 2020) porte sur des *silent gene variants*, donc des variantes dites « silencieuses », du gène NPC1, que l'on pensait inoffensives. Eh bien détrompez-vous ! Dans cette étude, on a examiné des patients qui présentaient des symptômes de NPC, mais pour lesquels l'analyse moléculaire n'était pas claire. L'étude a révélé que certains des patients présentaient une de ces variantes silencieuses, appelée p.V562V, et que cette variante n'est pas si inoffensive qu'on le pensait. Elle conduit à la formation d'un NPC1 rétréci, et le plan de ce dernier, c'est-à-dire l'ARN messager, aboutit dans la poubelle cellulaire. En revanche, parallèlement, certaines cellules peuvent

probablement corriger cette erreur et produire un NPC1 normal. Quant à savoir quelle cellule fait quoi, cela reste encore flou. En tout cas, les résultats expliquent que le test à la filipine avec les fibroblastes desdits patients n'a montré ni l'accumulation de cholestérol classique ni la « variante », mais quelque chose entre les deux. Toutes les variations silencieuses ne sont donc pas silencieuses, tout comme toutes les nuits douces ne sont pas toujours saintes.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32993765/>

En parlant de nuit : une étude japonaise (Imanhishi et al., 2020) porte sur le sommeil, la cataplexie chez les patients atteints de NPC et l'hypocrétine, également appelée orexine. Quel est le rapport entre tout ça ? Eh bien, l'hypocrétine est une hormone peptidique qui est produite dans l'hypothalamus. Elle régule toutes sortes de choses, y compris le sommeil. L'étude confirme les observations précédentes selon lesquelles les patients atteints de NPC avec des crises cataplectiques ont de faibles concentrations d'hypocrétine dans le liquide céphalorachidien. Les défauts massifs de ce système hormonal conduisent d'ailleurs à la narcolepsie, un trouble bizarre du sommeil qui s'accompagne souvent de crises cataplectiques. Cela peut avoir des causes génétiques : l'examen de chiens narcoleptiques – un modèle animal ! – a conduit à la découverte d'un défaut génétique dans le récepteur de l'hypocrétine, une histoire très intéressante. D'autres causes peuvent être des attaques auto-immunes contre les cellules nerveuses productrices d'hypocrétine dans l'hypothalamus. Pour résumer, la cataplexie chez les patients atteints de NPC pourrait être causée par une déficience en hypocrétine, elle-même déterminée génétiquement ou causée par la mort des cellules nerveuses correspondantes.

Modèles sur les animaux

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32770132/>

Des nouvelles du front de la thérapie génique ? Les employés d'une entreprise ont essayé une alternative à la thérapie génique à base de virus (Jiang et al., 2020). L'ADNc, qui contient le plan du NPC1, était conditionné dans une sorte de gouttelette de graisse artificielle appelée liposomes. Ceux-ci ont ensuite été décorés par l'extérieur avec un anticorps qui se lie au récepteur de la transferrine. Ce dernier sert à faciliter l'absorption des gouttelettes et donc de l'ADN dans les cellules. Il aide également à surmonter la barrière hémato-encéphalique. Personne ne sait pourquoi ce véhicule est nommé *Trojan horse liposomes*. Mais quiconque s'y connaît un peu avec Homer, sait que ce nom a été choisi plutôt malencontreusement – mais je vous épargnerai plus de détails. Dans tous les cas, les liposomes ont ensuite été administrés par injection dans le sang à des souris déficientes en NPC1 âgées de six semaines. Malheureusement, l'étude est décevante en termes de contenu. Il n'y a pratiquement pas de données quantitatives sur l'effet sur les souris.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33204596/>

Le sang, plus précisément les plaquettes sanguines – ou plus élégamment, les thrombocytes – fait l'objet d'une étude de Chen et ses collègues. Ces cellules, qui ne sont en fait pas des cellules du tout car il leur manque un noyau cellulaire, sont, entre autres, responsables de la coagulation du sang et donc de la fermeture des plaies. L'étude montre que les souris déficientes en NPC1 ont environ 30 % de plaquettes en plus, mais qu'elles s'agglutinent moins bien. Par conséquent, elles présentent également une période de saignement prolongée après une blessure. Et qu'en est-il des patients ? Eh bien, grande différence, le nombre de plaques était plutôt dans la normale, avec même une tendance basse. Un autre exemple qui démontre une nouvelle fois que la souris et l'homme sont bien différents.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32970694/>

Maintenant, un peu d'autopromotion : L'auteur de ces lignes vient d'écrire avec une collègue un article de synthèse, accessible à tous, qui porte sur les modèles expérimentaux de NPC ([Pallottini & Pfrieger, 2020](#)). Le SHG a pris en charge les frais de publication, *grazie mille* ! Nous avons écrit qu'il n'existe pas de modèles avec de grands animaux, c'est-à-dire des animaux plus grands que les chats. Eh bien détrompez-vous, encore une fois ! Nous avons aussitôt trouvé une étude qui réfutait cette affirmation (Wooley et al., 2020). Un groupe australien a en effet trouvé des mutations NPC1 dans un troupeau commercial de bovins Aberdeen Angus. Plusieurs veaux ont développé des troubles du mouvement dès l'âge de 3 mois, en courant sur le côté et en tombant, et certains sont morts prématurément – et pas par abattage. Une intoxication alimentaire, par exemple par *Swainsona formosa*, également appelée « fleur de la gloire » (!?) a pu être exclue. Des enquêtes plus approfondies ont révélé que les animaux présentent une nouvelle variante, qui se traduit par un NPC1 cassé. Il existe donc bien un modèle de NPC avec de gros animaux – encore plus gros que prévu ! Il sera intéressant de voir à quoi d'autre cela pourra servir.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33016621/>

Une étude intéressante de Bartoll et de ses collègues porte sur le type A de Niemann-Pick, mais il existe aussi des données sur le type C. Le groupe présente les premières données précliniques pour une nouvelle approche thérapeutique basée sur le cannabis ! Enfin pas exactement... Elle est plutôt basée sur le système endocannabinoïde du cerveau. Les endocannabinoïdes tels que l'anandamide sont des substances semblables à la graisse. Ceux-ci sont formés par des cellules du cerveau et, en tant que « neuromodulateurs », ils contrôlent divers processus, dont l'apprentissage et la mémoire, et jouent un rôle dans certaines maladies neurologiques ou psychiatriques. Tout comme les neurotransmetteurs classiques, les

endocannabinoïdes activent également les récepteurs correspondants. Il existe toutefois une différence importante : les endocannabinoïdes agissent à l'intérieur des membranes, c'est-à-dire qu'ils ne se lient pas de « l'extérieur ». Le groupe de Maria-Dolores Ledesma a découvert que dans les cellules nerveuses de souris déficientes en ASM, un modèle de Niemann-Pick de type A, le récepteur endocannabinoïde de type 1 est pratiquement perdu, probablement à cause de l'accumulation pathologique de sphingomyéline. Cela interfère à son tour avec la transmission du signal qui en découle. Bien sûr, on pourrait ajouter artificiellement des cannabinoïdes – en fumant la substance correspondante. Toutefois, ce serait une mauvaise façon de procéder en raison des effets secondaires. Une autre méthode consiste à inhiber la dégradation des endocannabinoïdes par le cerveau lui-même. Cela se fait par certaines enzymes aux noms effrayants comme l'hydrolase des amides d'acides gras et la monoacylglycérol lipase. Le traitement des souris déficientes en ASM avec des substances qui inhibent ces enzymes a réduit l'accumulation de sphingomyéline, peut-être en activant la sphingomyélinase neutre. En outre, le traitement a réduit les troubles du mouvement et a prolongé la durée de vie des souris. Des effets positifs ont également été démontrés chez les souris déficientes en NPC1, mais ces travaux se sont concentrés sur le Niemann-Pick de type A. Il est possible que le système endocannabinoïde soit une cible intéressante pour les approches thérapeutiques de ces deux maladies.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32931479/>

Restons sur le sujet des cibles possibles pour une thérapie. Une étude de Liu et al. met en jeu un nouveau candidat, la lysophagie. Ce processus fait partie du système de contrôle de la qualité de la cellule, qui élimine les protéines ou autres composants cassés, surtout en « mangeant » les lysosomes dans ce cas précis. Ces derniers sont connus pour être le théâtre du drame du NPC cellulaire, dans lequel se produit l'accumulation pathologique de cholestérol et d'autres lipides. Le groupe Lieberman a d'abord cherché à savoir si la lysophagie fonctionne encore dans les cellules dont le NPC1 est défectueux : oui ! Les lysosomes endommagés sont « éliminés ». Ensuite, on a examiné ce qui se passe si l'on « déränge » la lysophagie. À cette fin, des souris déficientes en NPC1 ont été croisées avec des souris dépourvues d'un certain composant du mécanisme d'approvisionnement lysosomal assez complexe, la protéine Fbox2. Bingo : les souris doublement déficientes sont mortes encore plus tôt et ont montré des dommages plus importants dans le cervelet que les souris NPC1 « normales ». Par conclusion inverse, cela signifie donc que la suractivation de la lysophagie pourrait éventuellement être utilisée à des fins thérapeutiques, si les activateurs correspondants étaient disponibles.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33163944/>

Une nouvelle étude réalisée au Chili (Contreras et al., 2020) traite d'une autre cible possible pour une thérapie, la protéine dite ABL1 ou c/Abl. L'abréviation semble déroutante, mais elle renvoie à un virus nommé d'après un M. Abelson, qui a incorporé ce gène dans son plan. ABL1, une protéine kinase, est l'un des commutateurs centraux de la cellule qui contrôle de nombreux processus, dont la division, la différenciation, mais aussi la mort programmée. La kinase joue un rôle central dans une certaine forme de leucémie. Les médicaments qui inhibent leur effet, dont l'Imatinib, sont maintenant utilisés avec succès en thérapie. Soit dit en passant, les produits chimiques ou autres substances qui deviennent des médicaments changent souvent de nom, surtout après le rachat par une entreprise et par mesure de marketing : à l'origine, la substance s'appelait CGP57148B, développée par Ciba Pharmaceuticals à Bâle, ce qui explique les lettres initiales Ciba Geigy Product. On l'a ensuite appelée STI-571, puis Imatinib, et enfin Glivec ou Gleevec, un produit phare approuvé par la FDA, mais dont la protection par brevet a expiré.

Revenons-en au NPC : le groupe de Silvana Zanlungo avait déjà montré il y a plusieurs années que l'Imatinib ralentit la neurodégénérescence chez les souris déficientes en NPC1 et prolonge légèrement leur durée de vie. L'étude la plus récente confirme ces résultats et montre que l'effet peut être dû à une désinhibition de la production de lysosomes.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33079236/>

« Salut, et encore merci pour le poisson ! ». Non, nous n'en sommes pas encore là, mais il s'agit de poisson, plus précisément du poisson-zèbre ou *Danio rerio*. Ce poisson d'eau douce, qui est en fait originaire d'Asie, est un objet populaire pour la recherche biologique fondamentale (et probablement aussi pour les aquariophiles), et sert de modèle pour la recherche sur diverses maladies humaines. Le poisson est relativement petit (par rapport à un poisson-chat qui demanderait certainement plus d'efforts) et facile à élever – « il suffit d'y ajouter de l'eau ». Les embryons de poissons sont transparents et se développent relativement rapidement, de sorte que l'on peut pratiquement voir leur développement à l'œil nu. Les poissons déficients en NPC1 ont déjà été présentés dans des études précédentes ; ils se développent d'abord normalement, mais présentent ensuite des défauts prononcés qui sont assez semblables aux symptômes humains, notamment des changements moteurs, des troubles de l'équilibre et une mort prématurée. La dernière étude présente un modèle pharmacologique de poisson-zèbre dans lequel l'inhibiteur de NPC1 U18666A est ajouté à l'eau (Cook et al., 2020). Par ailleurs, le groupe montre des images impressionnantes de l'accumulation de graisse dans l'animal entier en utilisant la microscopie à nappe de lumière. Ce processus permet de prendre des images tridimensionnelles à haute résolution d'objets relativement grands et même

vivants, comme des larves de poisson, en utilisant une sorte d'éclairage tranche par tranche.

Cellules

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33081384/>

Une nouvelle étude allemande porte sur les cellules nerveuses obtenues à partir de cellules souches dites pluripotentes induites (Jürs et al., 2020). Ces cellules souches mélangent actuellement la recherche des causes de la maladie et les méthodes de traitement. Le point de départ est, entre autres, les fibroblastes bien connus, qui sont généralement prélevés sur la peau des patients. Ces cellules sont reprogrammées *in vitro*, c'est-à-dire en culture cellulaire, en y introduisant certains gènes, appelés facteurs de transcription. Ces facteurs activent (ou désactivent) l'expression de groupes de gènes entiers et garantissent ainsi que les anciens fibroblastes deviennent de nouvelles cellules souches pluripotentes. Elles sont appelées pluripotentes parce qu'elles peuvent faire beaucoup de choses (mais pas tout, sinon elles seraient « omnipotentes ») : dans les étapes suivantes, elles peuvent être utilisées pour créer des cellules hautement spécialisées, y compris des cellules nerveuses. Comme ces cellules sont dérivées de patients, leurs propriétés sont naturellement plus adaptées aux tests précliniques que celles des modèles sur les animaux. Ce domaine se développe rapidement, notamment parce que les « problèmes de démarrage » du modèle, tels que le manque de normalisation des protocoles expérimentaux et la variabilité du rendement et de la qualité des cellules (pureté, survivabilité) sont lentement maîtrisés. D'ailleurs, il faut généralement plusieurs semaines pour transformer les cellules d'un morceau de peau en cellules nerveuses.

Le groupe de Moritz Frech et d'autres équipes dans le monde entier étudient depuis un certain temps les cellules nerveuses de fibroblastes de patients atteints de NPC. La dernière étude porte sur ce qu'on appelle le stress oxydatif. Cela est dû à des composés oxygénés très réactifs, qui peuvent gravement endommager les cellules, mais qui sont normalement maintenus sous contrôle. Il est de plus en plus évident que ce mécanisme très étudié joue un rôle dans le NPC, mais les résultats sont parfois contradictoires. Un seul mot d'ordre : prudence ! Par exemple, les cultures cellulaires sont confrontées à une teneur en oxygène atmosphérique de 21 %, qui ne reflète pas la concentration dans les tissus vivants. En outre, la question du contrôle se pose généralement avec les cellules souches pluripotentes. De nombreuses études utilisent des cellules souches provenant de donneurs « sains ». Mais, ces cellules sont génétiquement et même épigénétiquement complètement différentes, parce que chaque personne est différente. Si l'on voulait seulement étudier l'influence de la mutation NPC1, il faudrait produire de « vraies » cellules de contrôle (dites isogéniques), c'est-à-dire inverser génétiquement la mutation NPC1 dans les cellules d'un patient particulier – c'est maintenant possible, mais c'est laborieux.

Divers

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33087814/>

Un message pour les propriétaires d'oiseaux et les éleveurs de volailles : différentes variantes de la protéine NPC2 ont été découvertes dans les antennes olfactives du pou rouge (*Dermanyssus gallinae*), un vilain parasite qui suce le sang des oiseaux. On ne connaît toujours pas le rôle du NPC2 dans ce contexte.