

C'est avec un grand plaisir que l'équipe projet de la filière de santé maladies rares FAVA-Multi vous présente son 17^{ème} Bulletin Recherche.

Dans ce bulletin, nous vous présentons une nouvelle étude de recherche fondamentale sur le rôle des protéines BMP9 ET BMP10, ligands du récepteur ALK1, qui est connu pour être muté dans la plupart des cas de patient atteint de la maladie du Rendu-Osler. Cette étude a été réalisée au sein du laboratoire de BioSanté à Grenoble dans l'équipe du Dr. Sabine Bailly en collaboration avec le laboratoire d'hypertension pulmonaire, physiopathologie et nouvelles thérapies au Plessis-Robinson au sein du groupe dirigé par le Dr. Christophe Guignabert et du Pr. Marc Humbert.



Bonne lecture !

La maladie de Rendu-Osler est une maladie qui touche les vaisseaux sanguins. L'expression la plus courante de la maladie est l'apparition de saignements de nez, ou épistaxis, spontanés et répétés. Les gènes responsables de cette pathologie, ENG, ACVRL1, MADH4, interviennent tous dans la voie de signalisation de la famille TGF- β dans les cellules endothéliales. La découverte des ligands BMP du récepteur ALK1 et de son corécepteur l'endogline montre que cette voie de signalisation contrôle la phase de maturation de l'angiogenèse. L'invalidation de ces gènes dans des modèles murins reproduit la maladie et a permis de confirmer que cette pathologie serait due à une activation de l'angiogenèse (formation de nouveaux vaisseaux sanguins).

FOCUS |

L'étude a été réalisée au sein du laboratoire de BioSanté à Grenoble dans l'équipe du Dr. Sabine Bailly en collaboration avec le laboratoire d'hypertension pulmonaire, physiopathologie et nouvelles thérapies au Plessis-Robinson au sein du groupe dirigé par le Dr. Christophe Guignabert et du Pr. Marc Humbert. Les frais de publication de cette étude ont été financés par la filière santé maladies rares FAVA-Multi.

L'objectif de l'étude est d'analyser et de comparer les phénotypes de souris invalidées* soit pour BMP9 seulement soit pour BMP10 seulement soit pour BMP9 et BMP10 chez des souris adultes.

La méthodologie repose sur l'utilisation de modèles murins transgéniques avec des analyses histologiques, physiologiques et biochimiques en condition normale et hypoxique (manque d'apport en oxygène) afin d'étudier l'hypertension pulmonaire.

** Les souris invalidées dans cette étude sont des souris transgéniques dont le gène BMP9 seul ou BMP10 seul ou bien les deux gènes BMP9 et BMP10 simultanément ont été inactivés grâce aux techniques utilisées en biologie moléculaire.*

"Different cardiovascular and pulmonary phenotypes for single- and double-knock-out mice deficient in BMP9 and BMP10". Claire Bouvard et al. Cardiovasc Res. 2021 Jun 4

Lien : <https://academic.oup.com/circovasres/advance-article/doi/10.1093/cvr/cvab187/6292087>

Laboratoire BioSanté

Équipe Famille BMP dans l'angiogenèse et la lymphangiogenèse (BAL)/CEA-Grenoble

Lien : <https://biosante-lab.fr/BAL>

Poste actuel / lieu : Maître de conférences, Grenoble

Affiliation : U1292 Biosanté (INSERM/UGA/CEA)



Comment est né le projet de cette étude ?

L'équipe de Sabine Bailly a été la première à identifier les ligands du récepteur orphelin ALK1 en 2007. Il s'agit de BMP9 et BMP10, deux membres de la famille TGF- β . Des mutations au niveau de cette voie de signalisation sont associées à deux maladies vasculaires rares, la maladie de Rendu-Osler ou HHT et l'hypertension artérielle pulmonaire. L'équipe est spécialisée dans l'étude de cette voie de signalisation, et s'intéresse plus particulièrement aux ligands BMP9 et BMP10, que nous étudions *in vitro* mais aussi *in vivo* et pour cela nous utilisons des souris transgéniques. On retire le gène codant pour la protéine d'intérêt et on étudie les conséquences de la perte de ce gène. Jusqu'à présent les études s'étaient focalisées sur la formation de vaisseaux chez le nouveau né, mais dans l'étude présente nous avons souhaité étudier et comparer l'effet de la perte de BMP9, de BMP10 ou des deux chez des souris adultes pour étudier l'homéostasie cardiovasculaire et l'hypertension pulmonaire.

Quels sont les résultats obtenus ?

Dans des conditions normales, la perte d'un seul des deux ligands BMP9 ou BMP10 n'a pas de conséquences, ce qui nous laisse penser qu'ils ont des rôles redondants, que l'un peut remplacer l'autre. En revanche lorsque les souris ont perdu BMP9 et BMP10, on observe des défauts vasculaires tels que des dilatations au niveau des poumons, du cerveau et des intestins, des connexions anormales entre artères et veines. On a une diminution de la résistance vasculaire, et de la pression artérielle. Pour compenser, le cœur augmente son débit, il grossit progressivement et des signes d'insuffisance cardiaque apparaissent. Après avoir étudié ces souris dans des conditions normales, on a souhaité savoir ce qu'il se passait dans le cadre de l'hypertension pulmonaire induite par hypoxie. On a observé que la perte de BMP9 protégeait de l'hypertension pulmonaire en atténuant le remodelage des artères, alors que la perte de BMP10 n'avait pas d'effet sur les artères pulmonaires et avait plutôt un effet délétère sur le cœur. Ceci montre que dans ce cas précis BMP9 et BMP10 ont des rôles non-redondants. Au niveau du mécanisme, nous avons mis en évidence que BMP9 régule la production d'un vasoconstricteur Endotheline-1, ce qui explique en partie les effets observés.

Et après, quelles sont vos perspectives ?

Ce nouveau modèle murin est un premier pas vers un modèle préclinique pour évaluer l'effet de nouveaux traitements pour les patients Rendu-Osler. On pourrait évaluer l'efficacité des molécules à prévenir ou atténuer les défauts vasculaires et l'augmentation de l'index cardiaque. Au niveau de la recherche fondamentale, nous avons encore beaucoup de questions qui restent en suspens. Pourquoi la perte des ligands n'a pas les mêmes effets que la perte du récepteur? Nous voulons aussi comprendre le rôle des différentes formes circulantes qui sont produites par différents organes, nous développons actuellement de nouveaux modèles pour cela.

	Titre	Investigateur/ Coordonnateur	Statut/ N° Clinical Trials ou financement
	Facteurs modificateurs de l'expression de la fibrilline-1 dans le syndrome de Marfan	Pr Guillaume Jondeau Pr Catherine Boileau	Recherche fondamentale ANR-14-CE15-0012
	Etude de la fonction aortique et de la fonction myocardique en IRM au cours d'un exercice pour des patients atteints du syndrome de Marfan ou formes apparentées	Dr Laurence Bal-Theoleyre	En cours/Recrutement NCT02018835
	Atteinte neuromusculaire dans le syndrome de Marfan pédiatrique.	Dr Mélodie Aubart	Appel à projets Asso MARFANS 2017
	Evaluation et suivi standardisé de l'atteinte de l'appareil locomoteur et de la douleur dans le Syndrome de Marfan et syndromes apparentés.	Pr Sylvie Odent	Appel à projets Asso MARFANS 2017
	Recherche des bases moléculaires des syndromes marfanoides avec déficience intellectuelle	Pr Laurence OLIVIER-FAIVRE	Financement par le conseil régional de Bourgogne
	Signes ophtalmologiques de la maladie de Marfan : Apport de l'OCT (Optical Coherence Tomography)	Dr Sophie Dupuis-Girod	Appel à projets Asso MARFANS 2017
	DADI : Dissection of Descending Aorta : Imaging	Pr Guillaume Jondeau	Recrutement terminé, suivi en cours / NCT01648881 CRC 2011
	MarfanPower : Réhabilitation cardiorespiratoire et musculaire à l'effort des enfants et jeunes adultes avec syndrome de Marfan : une étude interventionnelle, prospective, monocentrique	Dr Thomas Edouard	Etude en cours NCT03236571 Association Marfans
	Ma Vie : Effet sur la qualité de vie d'un programme d'éducation thérapeutique chez des patients présentant un syndrome de Marfan : une étude observationnelle, prospective et multicentrique	Dr Yves Dulac	Etude en cours NCT04731493 AAP APITHEM 2020 (DGOS) Fondation Groupama
	Entraînement et syndrome de Marfan : Etude des effets bénéfiques sur la qualité de vie d'un entraînement personnalisé à domicile combinant endurance et résistance chez des patients atteints par le syndrome de Marfan	Steeve Jouini	Etude en cours FAVA-multi
	Identification d'un nouveau gène impliqué dans les TAAD	Carine Le goff	Etude en cours FAVA-multi
	Nouveau modèle expérimental de dissection aortique et thérapeutique préclinique par l'acide tranexamique	Dr Quentin Pellenc	Etude en cours FAVA-multi
	Profils transcriptomiques de patients présentant un syndrome de Marfan (MFS) pour étude de la variabilité	Pauline Arnaud	Etude en cours FAVA-multi

Recherche des gènes modificateurs de l'atteinte hépatique dans la maladie de Rendu-Osler	Dr Sophie Giraud	Recherche fondamentale PHRC I 2009
Elaboration d'une échelle de qualité de vie dans la maladie de Rendu-Osler	Sylvie Fourdrinoy	Terminée NCT03695874 Appel à projets AMRO 2017 Phase quantitative de validation en cours de rédaction
Recherche d'une nouvelle Thérapie pour la maladie de Rendu-Osler ciblant la voie de signalisation BMP9/ALK1/ENG : Etude RETRO	Sabine Bailly	Recherche fondamentale Publication en cours Appel à projets AMRO 2017
Efficacité et tolérance du Tacrolimus en pommade nasale pour le traitement des épistaxis dans la maladie de Rendu-Osler. Etude multicentrique, randomisée en double insu contre placebo : TACRO	Dr Sophie Dupuis-Girod	Etude terminée NCT03152019 Appels à projets AMRO 2017
Efficacité et tolérance du Bévazumab pour le traitement des hémorragies sévères chez les patients porteurs de la maladie Rendu-Osler. Etude nationale, randomisée, multicentrique de phase III. PHRC N BABH	Dr Sophie Dupuis-Girod	Etude terminée, en cours de publication NCT03227263
Evaluation des complications obstétricales et néonatales dans la maladie de Rendu-Osler – Etude CONCERTO	Dr Sophie Dupuis-Girod	Etude terminée Publication en cours NCT03691142
Efficacité du Nintedanib par voie orale pour le traitement des épistaxis dans la maladie de Rendu-Osler. Etude multicentrique, randomisée, en double insu versus placebo. PHRCN 2018 - EPICURE	Dr Sophie Dupuis-Girod	Etude en cours NCT03954782
Etude prospective de la population lymphocytaire T angiogénique chez les sujets atteints de la maladie de Rendu-Osler.	Alexandre Guilhem	En cours NCT03572556 AAP AMRO 2017 + AAP CHU Dijon
Etude EPERO : Efficacité du Propranolol par voie orale pour le traitement des épistaxis dans la MRO	Anne Contis	En cours AOI CHU Bordeaux + Appel à projets AMRO 2017
SAIPAN : efficacité des analogues de la somatostatine chez les patients atteints de la maladie de Rendu-Osler et présentant des saignements gastro-intestinaux symptomatiques. Essai de supériorité multicentrique, randomisé, en ouvert, à groupes parallèles.	Dr Sophie Dupuis-Girod / Dr Erwin J.M. van Geenen	En cours NCT02874326
CAERO : Caractérisations de cellules Endothéliales des patients Rendu-Osler	Sabine Bailly	Recherche fondamentale AAP FAVA-multi 2020 AAP AMRO 2020-2021
RETROPLACO-Tel : Anticoagulants et antiagrégants : cohortes rétrospectives dans la maladie de Rendu-Osler	Vincent Grobost	En cours
EROSB : traitement des Epistaxis des patients atteints de maladie de Rendu-Osler avec un spray intranasal de Bevacizumab : recherche de la dose efficace	Laetitia Robard	En cours NCT02157987 PHRC-I 2012
Application d'enregistrement numérique d'épistaxis sur terminal mobile (AENET)	Didier ERASME	Etude en cours FAVA-multi

MALADIES VASCULAIRES RARES

Souris Col3A1 KI : un modèle d'étude du SED vasculaire	Pr Xavier Jeunemaître	En cours/Recherche fondamentale ANR-14-CE15-0012 Appel à projets AFSED 2013
Atteinte vasculaire périphérique dans le syndrome de Turner : PHRC AVAST	Dr Sébastien Gaertner	En cours/Recrutement NCT02250456
Etude REPERE : Retentissement Professionnel, Psychologique, et de l'ERrance diagnostique dans le Syndrome d'Ehlers-Danlos vasculaire	Dr Juliette Albuissou	Recrutement terminé Appel à projets AFSED 2015
Intérêt de l'ajout d'un sartan dans le SED vasculaire : PHRC ARCADE	Pr Xavier Jeunemaître	Recrutement terminé NCT02597361
Cohorte nationale sur le SED vasculaire : RADICO SEDVasc	Pr Xavier Jeunemaître	En cours RadICo
Etude génétique de la Dysplasie fibromusculaire (FMD)	Pr Xavier Jeunemaître	En cours/ ANR jeune chercheur / ERC, starting grant
Identification de nouveaux gènes et axes thérapeutiques dans 2 maladies artérielles rares	Pr Xavier Jeunemaître	Appel à projet annuel "Equipe FRM"
INTORETAK : Essai prospectif, randomisé, multicentrique évaluant l'efficacité et la sécurité de l'infliximab et du tocilizumab dans l'artérite de Takayasu réfractaire ou en rechute	Dr Tristan Mirault	PHRC-N-2016
Exploration génétique somatique des malformations vasculaires	Mélanie Eyries	Etude en cours FAVA-multi

ANOMALIES VASCULAIRES NEUROLOGIQUES ET CRANIOFACIALES

Intérêt des nouvelles séquences IRM dans le suivi des MAV traitées par voie endovasculaire (MAV-IRM)	Dr Raphaël Blanc	Fondation A. de Rothschild NCT02896881
Suivi à long terme des MAV traitées par voie endovasculaire (MAV endovasc)	Dr Raphaël Blanc	Fondation A. de Rothschild NCT02879071
Etude sur le traitement des malformations artérioveineuses cérébrales (TOBAS)	Pr Jean Raymond	CHU de Montréal NCT02098252
Evaluation de l'ONYX dans le traitement endovasculaire des MAV cérébrales	Promotion industrielle	NCT02180958
Evaluation du PHIL dans le traitement endovasculaire des MAV cérébrales	Promotion industrielle	NCT03341039
Evaluation de l'agent embolique SQUID pour le traitement endovasculaire des MAV cérébrales	Promotion industrielle	NCT03413852
Biologie des Malformations Artério-Veineuses cérébrales : Étude du lien entre des biomarqueurs sanguins et le pronostic hémorragique des MAV cérébrales (BIOMAV)	Dr Jean-Philippe Desilles	Fondation A. de Rothschild NCT03676868
Histoire naturelle, classification et devenir des malformations artérioveineuses de la moëlle et de ses enveloppes, de l'enfant à l'adulte	Dr Georges Rodesch	Hôpital FOCH
Malformations vasculaires intracrâniennes dures pédiatriques. Types lésionnels, histoire naturelle et prise en charge adaptée	Dr Georges Rodesch	Hôpital FOCH, Fondation Rothschild

Autres	Etude LYMPHODEX: Composition tissulaire des lymphoedèmes primaires des membres inférieurs	Dr Stéphane VIGNES	En cours
	COGRARE5 : Cohorte nationale prospective des grossesses chez les patientes atteintes d'anomalies vasculaires rares	Dr Sophie Dupuis-Girod	Etude en cours NCT04194619

