

Les Maladies de Surcharge Lysosomale (MSL)

les évolutions dans leur connaissance
et
les défis des prochaines années



I.MAIRE

Maladies Héritaires du Métabolisme et Dépistage Néonatal
Centre de Biologie et de Pathologie Est, LYON-BRON

CETL, Marseille 18 juin 2009

Les principales étapes de la connaissance

Exemple de la maladie de Gaucher (1)

- **1882** : 1^{ère} description clinique du type I

“De l'epithelioma primitif de la rate”- Philippe Charles Ernest Gaucher

Ne reconnaît pas le caractère multisystémique de la maladie



Description du type II : 1920

Description du type III (Norbottnian) : 1959

Transmission sur le mode autosomique récessif : 1950

Forme foetale : 1990

- **1934** : Identification chimique du composé primaire accumulé, le glucocerebroside (Aghion)
- **1965** : Déficit primitif en glucocérébrosidase (R. O'Brady et al., Patrick)
- **1972** : Premier diagnostic prénatal (Schneider et al.)
- **1985** : Clonage de l'ADNc (Sorge et al; Tsuji et al)
- **1991** : Thérapeutique Gaucher type I (Barton et R. O'Brady)



Exemple de la maladie de Gaucher (2)

- 1991: la thérapie enzymatique de substitution (ERT: Enzyme replacement Therapy)
 - ◆ 1969 - **validation** (rat) **du concept d'endocytose d'une enz lys injectée par voie IV**
 - ◆ 1970 Premiers essais avec enz native (placenta)
 - ◆ 1978 **Les macrophages ont une lectine qui interagit spécifiquement avec le mannose** ⇒ modifier l'enzyme pour exposer des résidus mannose ⇒ ciblage aux cellules de Küpffer
 - ◆ 1989 - glucocérébrosidase isolée de placenta humain puis modifiée « **Alglucérase** »
 - ◆ 1991 – **Essais cliniques sans étude préclinique sur l'animal** (Barton et Brady)
 - ◆ 1992 - Premiers patients traités en France en 1992 (sous ATU 1993).
 - ◆ Passage d'une préparation à partir de placenta humain (**Ceredase®**) à une enzyme recombinante (**Cerezyme®**) AMM EU 17/11/1997

Preuve de validité du concept mais coût (cellules CHO) et dosage (sujet à discussion)

- 2003: La thérapie par réduction de la synthèse de substrat (SRT: Substrate Reduction Therapy) Miglustat /Zavesca
- Depuis 2007: molécules chaperons pharmacologiques (EET: Enzyme Enhancement Therapy) essais cliniques / Amicus, Genzyme

Le concept de MHM

- « Inborn Errors of Metabolism » conférence de A.Garrod 1908

« While signs of alkaptonuria are highly visible, many more disorders of metabolism exist » and can be called Inborn Errors of Metabolism

« I believe that no two individuals are exactly alike chemically any more than structurally »

« Both normal and abnormal differences in chemical make up are determined by genetics » *Pseudodéficits, Mutations délétères*

- 1 gène → 1 enzyme (*Tatum , Science, 1959 : suite aux travaux de Beadle et*

Tatum : travaux de 1941 - 1959 sur Drosophile et Neurospora Crassa)

- MHM dues à des gènes mutants qui produisent des protéines anormales (enzymatiques ou non) dont les activités fonctionnelles sont altérées (*Pauling 1949*)

Découverte des lysosomes (et des peroxysomes)

- Jusqu'au début des années 50

lysosomes = entité imaginée par les biochimistes pour expliquer la "latence" de la phosphatase acide hépatique (latence de certaines enz.), avant identification morphologique.

- Leur "découverte" résulte des progrès technologiques

- ◆ centrifugation différentielle, isopycniqne à grande vitesse
- ◆ microscopie électronique

couplées à identifications biochimiques et histochimiques (PAC).

Découverte des lysosomes (2)

- Les acteurs : Christian de Duve, Jacques Berthet, Henri Beaufay, Alex Novikoff, Albert Claude, ...

Prix Nobel de Médecine 1974

Christian de Duve

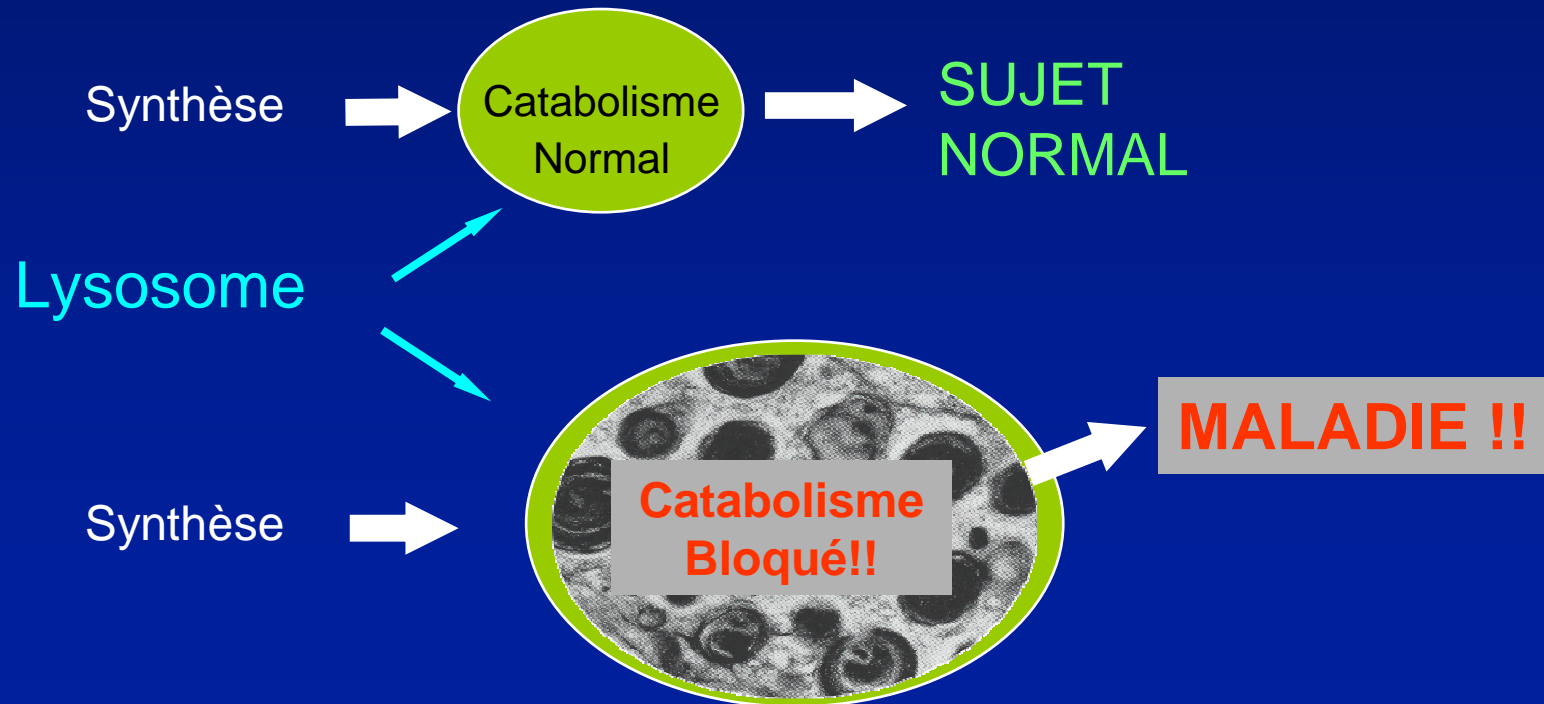
Albert Claude et

Georges Palade

“pour leurs découvertes sur la structure et l’organisation fonctionnelle de la cellule”

Le concept initial de maladie de surcharge lysosomale : enzymopathies

- **Henri-Gery Hers** (1923- 2008) : fait le lien (1965) entre déficit enzymatique en alpha-1,4 glucosidase acide et surcharge en glycogène



Le concept initial de MSL

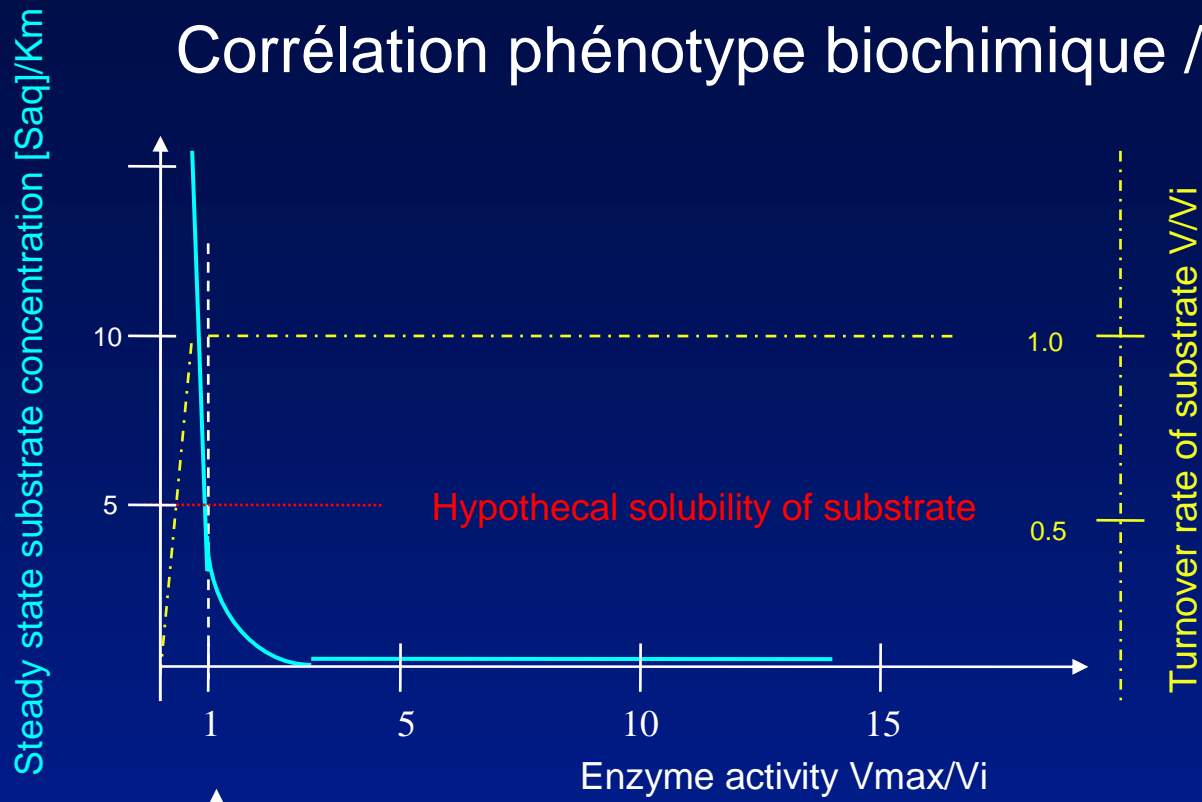
- Les MSL surviennent quand l'influx du substrat qui pénètre dans les lysosomes (endocytose, phagocytose, pinocytose, autophagie: *macro et microautophagie, autophagie médiée par les chaperonnes*) devient supérieur à la vitesse de dégradation ($V_{max.}$) de l'une des enzymes chargées de le cataboliser :
notion de seuil

Corrélation espérée entre activité résiduelle (et génotype) et sévérité clinique : +/-

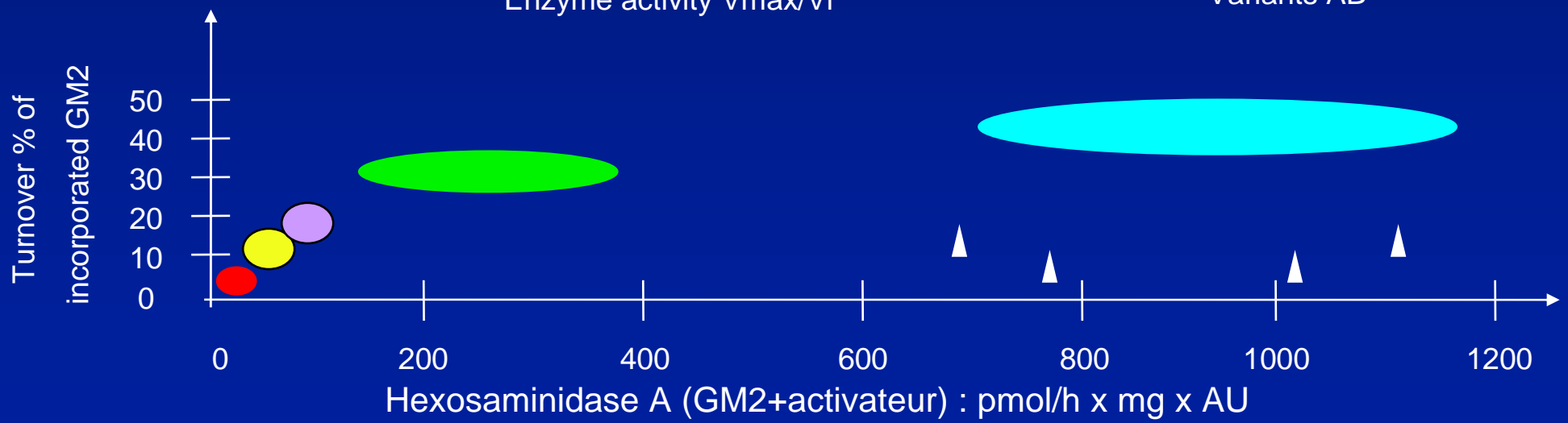
- Maladies progressives avec **intervalle libre**
- Déficit ubiquitaire

Corrélation phénotype biochimique / phénotype clinique

D'après K. Sandhoff et T. Kolter
 Clin Chim Acta 1997, 266 : 51-61

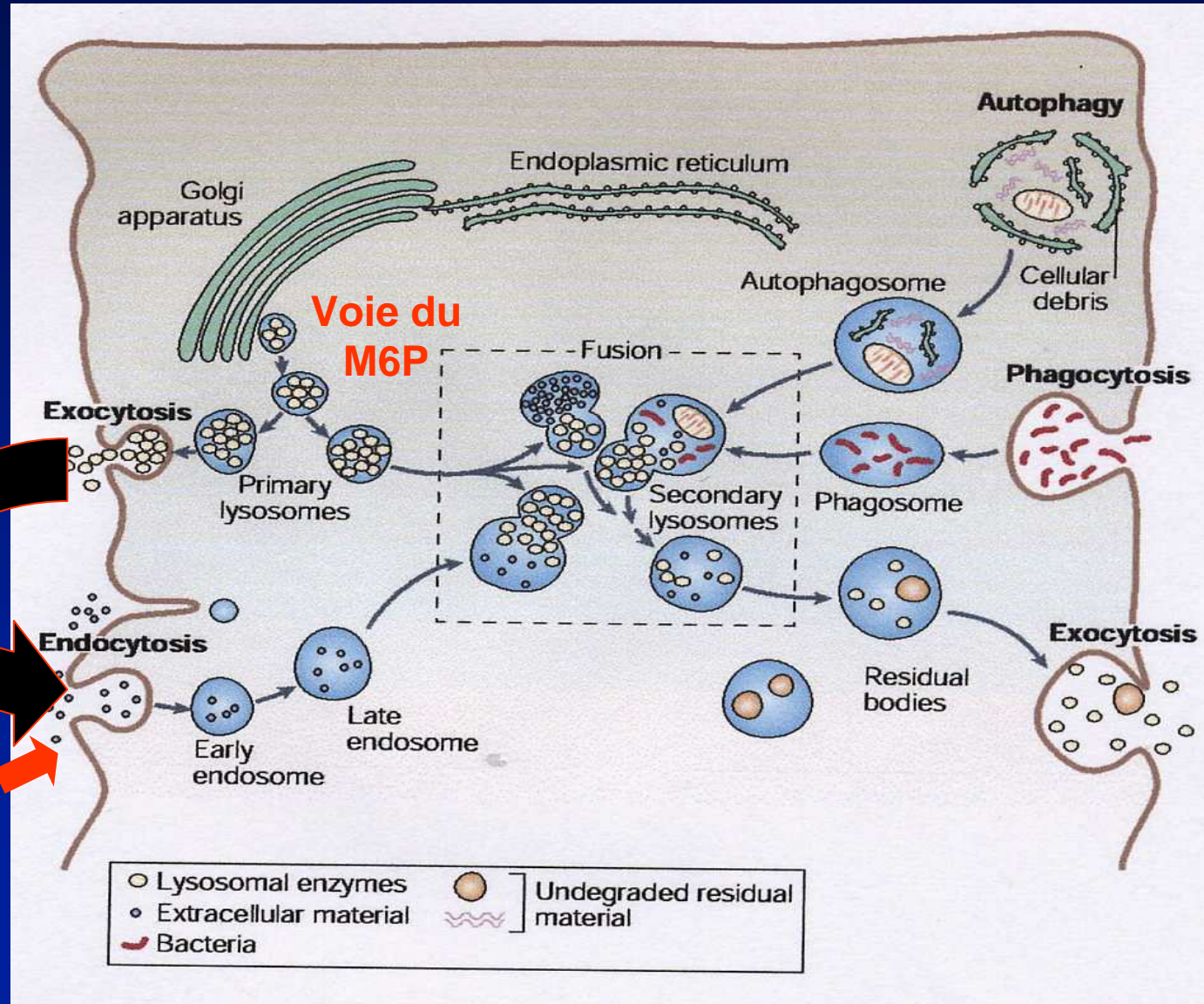


- Sujets contrôles
- hétérozygotes Tay-Sachs
- Tay-Sachs adultes
- Tay-Sachs juvéniles
- Tay-Sachs infantiles
- ▲ Variants AB



Etapas clés du progrès vers la thérapeutique : synthèse des enz. lys. solubles et connaissance des récepteurs d'endocytose

Acteurs principaux : Kornfeld , Neufeld, Sly



Enzyme
Médicament

Récepteurs ⇒
endocytose

Thérapeutiques Enzymatiques de Substitution (ERT 1)

résultent des connaissances sur la synthèse des enz lys solubles et l'endocytose

LIMITES DE L' ERT

- **Dénaturation** possible de l'enzyme dans la circulation
- **Réponse immunitaire** : IgE et Ac neutralisants exceptionnels mais Ac non inhibiteurs ≠ absence d'effet sur la capacité de clairance du substrat (immunosuppresseur, GSDII)
- **Régulation négative ou faible recyclage des récepteurs d'endocytose à la surface cellulaire chez les malades** → utilisation de récepteurs artificiels construits pour s'associer aux régions riches en clathrine de la surface cellulaire .
- **Accès à certains tissus ou cellules**
 - **Accès limité à l'os**
 - **Pratiquement pas d'accès au SNC (BHE)**, même si une faible clairance du substrat à forte dose chez la souris (souris LDM immunotolérantes,..) → essai injection autres voies
 - en intrathécal chez chien (MPSIIIA, MPSI), intraventriculaire chez rat (MPSI)
 - dans articulation temporomandibulaire chez chat (GM2): transfert rétrograde trigeminal (*Kyrkanides et al. J Neuroimmunol 2009; 209: 139-42*)
 - **Fibres musculaires de type II** (maladie de Pompe) Autophagie +++ dans fibres type II en déficit énergétique bloque l'endocytose (*Fukuda T. et al. Ann Neurol 2006; 59:700-8*)

Thérapeutiques Enzymatiques de Substitution (ERT 2)

Découverte de nouvelles voies d'endocytose dépendant de la clathrine

(Pour revue: *Bareford LM, Swaan PW, Advanced Drug Delivery Reviews 2007; 59: 748-58.*)

- Récepteur du M6P, du Mannose (cellules réticuloendothéliales), du galactose (= des asialoglycoprotéines) (foie, cerveau, rein, thyroïde,....)
- Récepteur de la transferrine TFR : passage possible de la BHE?
- Récepteurs des LDL (LRP2 ou mégaline utilisée par cathepsine B dans tubule rénal), récepteur sortiline (utilisé pour adressage sphingomyélinase avec M6PR)
- Médiée par des molécules d'adhésion cellulaire (CAM : cell adhesion molecules) trouvées dans des cellules endothéliales, neuronales (vecteur séquences peptidiques, ICAM-1 anticorps,....).

Ex : nanoparticules recouvertes de SM-rh et d'anticorps anti ICAM1 → meilleur ciblage aux cellules endothéliales pulmonaires que M6PR

(*Schuchman EH J Inherit Metab Dis 2007; 30: 654-63*)

Thérapeutiques Enzymatiques de Substitution (ERT 3)

Les autres systèmes d'adressage n'ont pas encore prouvé leur efficacité

- Système Nerveux Central : Passage possible de la BHE par **transcytose** : récepteur de la transferrine, signaux peptidiques, Ac monoclonaux,... (*Brains for Brain*)
- Os : découverte de système d'adressage **peptidique** (*Tomatsu et al. MPSIVA*)
- Cellules épithéliales : essais d'**adressage peptidique** aux podocytes de l' α galA-r après masquage chaînes oligosaccharidiques par le PEG et attach^t de peptides IGFII ou apoB : efficaces *in vitro* mais décevants *in vivo* dans modèle murin : ↓ ciblage hépatique mais pas ↑ ciblage aux podocytes (*Stefano JE et al. J. Control Release* , 2009; 135: 113-8).
- **Evolutions**
 - ◆ Découverte de nouvelles voies d'adressage et des systèmes d'adressage multiples, combinés pour atteindre tous les tissus ?
 - ◆ Recherche de nouveaux moyens de production pour diminuer les coûts

Thérapie par réduction du substrat (SRT 1)

- **Idée déjà ancienne** (1982 - Norman Radin) mais composés alors connus toxiques → regain d'intérêt avec découverte de composés moins toxiques
- **Limite** : les composés traversent un peu la BHE mais la SRT nécessite pour être efficace une activité enzymatique résiduelle
(mais les formes neurologiques ont souvent une activité nulle)
- **Application clinique pour une seule voie métabolique, celle des GSL** avec iminosucre analogue du glucose (NB-DNJ) qui inhibe la glucosylcéramide-synthase : Miglustat/Zavesca (*AMM pour Gaucher de type I modéré*),
- **Autres cibles primaires** : Gaucher type III neurologique , formes tardives de gangliodidoses GM1, GM2 ???
- **Cibles secondaires du Zavesca** : Rôle de l'accumulation secondaire de gangliosides GM2 et GM3 dans le cerveau de beaucoup de MSL?
 - ◆ MPS I, II, III, NPA, NPC, α -mannosidose ???
- certains imininosucres auraient en outre un **effet anti-inflammatoire** et/ou un **effet de molécules chaperonnes** à faible concentration

Thérapie par réduction du substrat (SRT 2)

Nouveaux développements

- **Gynestéine?** : phytostérol qui inhibe une protéine kinase tyrosine – spécifique du récepteur de l'EGF et en conséquence la synthèse des GAG en inhibant l'expression d'un ou plusieurs gènes impliqués dans cette synthèse
- **Utilisation siRNA** : Lentivirus exprimant EGFP et siRNA de la glycogène synthase du muscle ou siRNA de la glycogénine dans myoblastes de Pompe et muscle souris Pompe. AAV/siRNA en complément ERT (fibres type II résistantes à ERT) : en cours d'étude (Douillard-Guilloux/Caillaud)

Molécules Chaperonnes (EET 1)

- Ligands de faible poids moléculaires qui se lient à un site spécifique de la protéine mutante et l'accompagnent au cours de sa synthèse
- Les mêmes molécules peuvent agir comme chaperons de l'enzyme dégradative à faibles [c] et inhibiteurs de synthèse du substrat à plus haute [c]
- Certains ↑ l'activité enzyme normale (forme adulte Pompe)
- Avantage potentiel : peuvent traverser la BHE

mais applicable seul^t à mutations donnant des protéines de mauvaise conformation ou mal transportées et les formes neurologiques sévères sont souvent dues à d'autres types de mutations (protéines tronquées, grandes délétions...)

Molécules Chaperonnes (EET 2)

- Limitation : presque toujours +/- mutation-spécifique
- Gros développements depuis 2007: **Gaucher** (isofogamine AT 2101 et Genz-112638), **Fabry** (galactose à forte [c]: validité du concept, deoxygalactonojirimycine AT 1001 /Amigal), **Pompe** (1-désoxynojoirimecine/ AT 2220)
- Autres
 - ◆ **Gangliosidose à GM1 tardive** (*Matsuda et al. PNAS, 2003*) : NOEV dérivé du galactose (N-octyl-4-épi- β -valiamine) = inhibiteur puissant de la β -Gal
 - ◆ **Gangliosidose à GM2 tardive** (*Tropak MB et Mahuran D, FEBS Journal 2007; 274:4951-61*)
 - ☞ Criblage d'une banque de 50 000 composés chimiques et de la librairie de 1040 composés approuvés la FDA comme chaperonnes : identification de 2 composés déjà testés pour d'autres raisons (intérêt en terme de coûts)
 - ☞ NGT (N-acétylglucosamine thiazoline) Pyriméthamine (médicament antimalaria dont 20% traversent la BHE, en essai clinique)

Autres thérapeutiques

bénéficient des progrès généraux dans les domaines concernés

- **Translecture des codons stops** : PTC 124 (PTC Therapeutics) (efficace *in vitro* dans cystinose, MPS I, III, CLN1), expression de tRNA supprimant les codons stops ?
- **Thérapies cellulaires**
 - ◆ Greffe de cellules hématopoiétiques, sang du cordon de donneur non apparenté, cellules souches hématopoiétiques qui peuvent être génétiquement modifiées
 - ◆ Cellules mésenchymateuses peuvent se différencier en ostéoblastes, chondrocytes, adipocytes et astrocytes,
 - ◆ Cellules souches en injection intracérébrale : progéniteurs cell. oligodendriales , progéniteurs des cell. neuronales et neurosphères génétiquement modifiées, cell. souches embryonnaires et cell. mésenchymateuses
- **Thérapie génique- MSL bons candidats pour un traitement par transfert de gènes** :
 - ◆ il existe des possibilités de sécrétion - recapture des enzymes
 - ◆ un faible niveau d'activité est suffisant pour obtenir une correction
 - ◆ une régulation étroite du niveau de production n'est probablement pas nécessaire
 - ◆ des modèles animaux naturels ou transgéniques existent pour presque toutes les affections (souris, mais aussi gros animaux - chien, chat....)

Evolution du concept initial de MSL

- Maladies progressives avec +/- un intervalle libre en fait début anténatal → adulte pour un même déficit : hétérogénéité de plus en plus de formes atypiques décrites

- Déficit ubiquitaire oui mais

- ◆ expression de la protéine peut être tissu(s)-spécifique(s)

Ex 1 - pycnodysostose : déficit en cathepsine K (cystéine-protéase) des ostéoclastes qui déminéralisent normalement l'os, mais ne peuvent résorber et endocyter la matrice.

Ex 2 - syndrome de Papillon Lefèvre et de Haim-Munk: déficit en cathepsine C, activateur des sérines protéases neutres des cellules immunitaires et inflammatoires.

Ex 3 - les CLN : 1 (palmitoyl-protéine thioestérase), 2 (tripeptidyl peptidase I), 10 (CathepsineD) = maladies quasi exclusivement neurologiques

les lysosomes peuvent différer selon les tissus

dans leur contenu et leurs fonctions

Evolution du concept initial : MSL dues à des protéines différant dans leur fonction et leur localisation cellulaire

La majorité des MSL connues sont des enzymopathies mais une enzymopathie lysosomiale peut résulter

- du déficit primaire de cette enzyme lysosomiale
- du déficit de protéines lysosomales solubles non enzymatiques
 - ◆ déficits en prosaposine et saposines A (Krabbe), B (LDM), C (Gaucher), en activateur du GM2
 - ◆ Déficiences en CLN5 (variant finlandais) et NPC2 fonctions ?
- du déficit d'une protéine protectrice (galactosialidose)
- du déficit d'une protéine non lysosomale
 - ◆ nécessaire à son activité (Austin/DMS : FGE de RE)
 - ◆ nécessaire à son adressage au lysosome (MLII, MLIII)

Evolution du concept initial : MSL dues à des protéines différant dans leur fonction et leur localisation cellulaire

MSL dues à des dysfonctionnements de transporteurs ou canaux de la membrane du système endolysosomal E/L(1)

- **≠ transporteurs** : Cystinose (cystinosine : H⁺/aa symporteur) , ISSD/Salla (sialine : H⁺/hexoses acides symporteur), MPSIIIC (acétyl transférase), *Déficit en CblF* (*accumulation cobalamine libre dans lys.*), *déficit en CLN7*
- **≠ canalopathies** :
 - ◆ ostéopétrose infantile neurodégénérative AR (mut dominantes →Albers-Schonberg) : déficit en canal chlore (ATPase H⁺ vacuolaire) CIC7 et OSTM1(TM prot qui s'associe à CIC7 →transport au lys. et stabilité; *Lange et al. Nature 2006; 440: 220-3*)
 - ◆ X-linked myopathy with excessive macrophagy XMEA : déficit en V-ATPase (Pompe à proton du lysosome) due un déficit en VMA2 1 (chaperone du RE) (*Ramachandran et al. Cell 2009; 137(2): 235-46*)
 - ◆ MLIV : déficit en MLN1 ou TRMPL1 (mucolipine-1 ou Transient receptor Potential TRP channel) Canal cations : substrats ? Na⁺, K⁺, Ca⁺⁺, Fe⁺⁺, H⁺?

Pour revue : Ruivo R., Anne C., Sagné C., Gasnier B. Molecular and cellular basis of lysosomal transmembrane protein dysfunction. Biochim Biophys Acta 2009; 1793 : 636-49.

Evolution du concept initial : MSL dues à des protéines différant dans leur fonction et leur localisation cellulaire

MSL dues à protéines des membranes du E/Lou du RE impliquées dans le trafic et/ou les fusions vésiculaires (2)

- Protéines du E/L impliquées dans la fusion (autophagie) des lysosomes et leur mobilité (trafic vésiculaire)
 - ◆ maladie de Danon : déficit en LAMP2 (fusion et maturation lys./autophagosomes)
 - ◆ CLN3 : protéine impliquée dans fusion /maturation des autophagosomes
 - ◆ MLIV : *MLN1* impliquée dans processus de fusion de membranes et exocytose
- Protéines de la membrane du E/L ou du RE dont la fonction reste mal élucidée : CLN 6 (RE) et 8 (RE), NPC1, voire inconnue : CLN4 (Groupe à démembrer?)
- Déficiences de protéines impliquées dans le trafic vésiculaire dans certaines cellules seules : syndrome d'Hermansky-Pudlak (*J Cell Sci 2006; 119: 5031-45*), de Griscelli, de Chediak Higashi (les lysosomes des lymphocytes T cytotoxiques ont également une fonction de granule sécrétoire quand une cellule cible est reconnue et qui serait altérée dans Chediak-Higashi).

Pour revue :

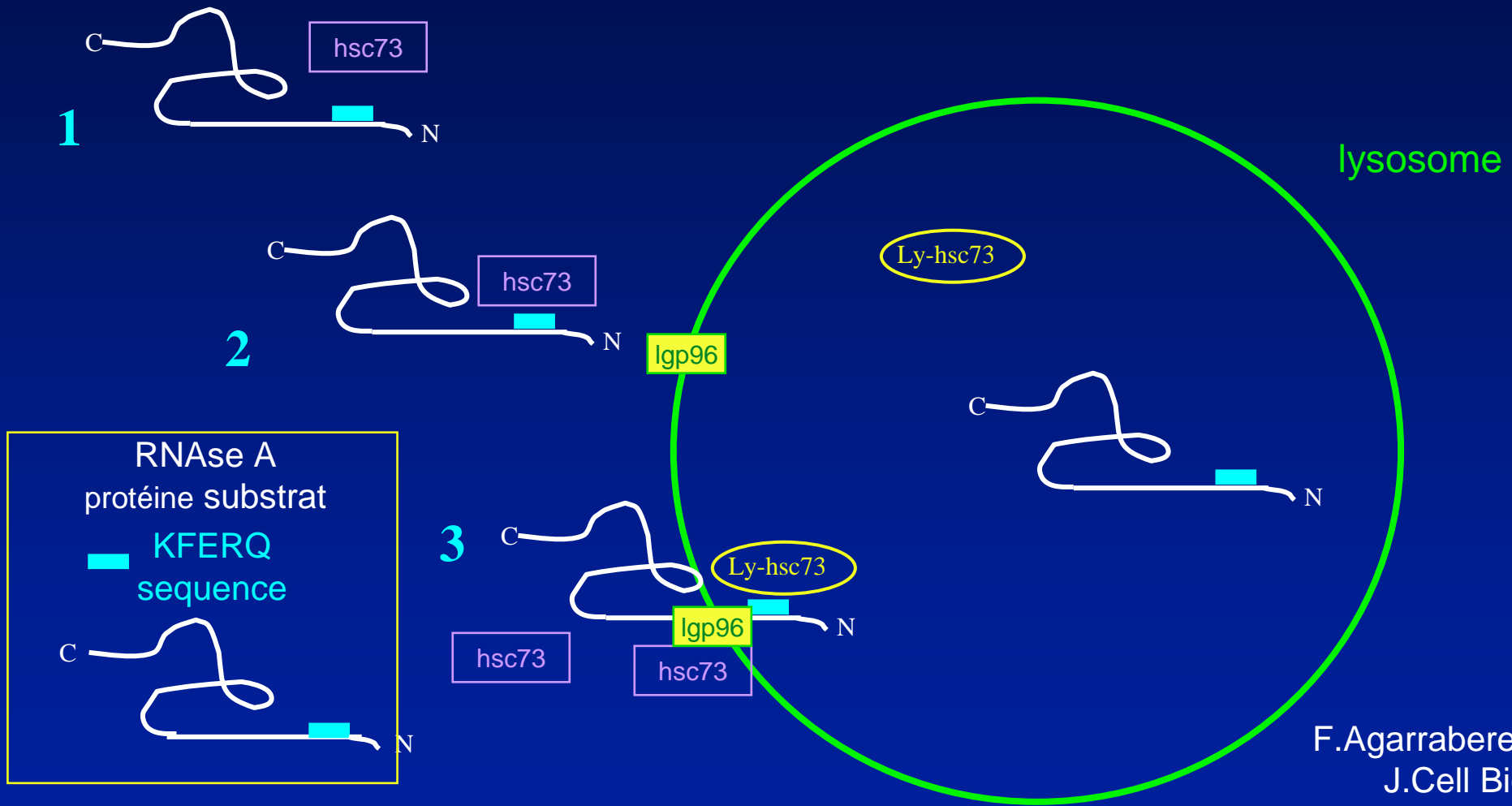
Platt F.M., Walkley S.U. Lysosomal defects and storage . In : Platt FM, Walkley S.U. editors. "Lysosomal disorders of the brain". Oxford: Oxford University press; 2004: p."33-49"

Jalanko A., Brulke T. Neuronal ceroid lipofuscinoses. *Biochim Biophys Acta* 2009; 1793 : 697-709.

Evolution dans la compréhension du rôle des lysosomes et la physiopathologie des MSL

- La dégradation intra lysosomale
 - ◆ est régulée par l'entrée des composés dans le lysosome : endocytose, macroautophagie, microautophagie, autophagie médiée par les chaperonnes (CMA), pinocytose, phagocytose, crinophagie
 - ◆ fonctionne en coordination avec le système ubiquitine protéasome (UPS)
Ex de la dégradation des protéines lors du jeûne prolongé par chaperone mediated autophagy (CMA)

Rôles de hsc-73 et ly-hsc73 dans la dégradation sélective des protéines par CMA (chaperone mediated autophagy)



F. Agarraberes et al.
J. Cell Biol.
1997, 137: 825-834

Evolution dans la compréhension du rôle des lysosomes et la physiopathologie des MSL

- L'efflux des composés hors du lysosome peut nécessiter des protéines de transport et peut être régulé (ex : sortie des SO_4^{2-} régulée par les hormones thyroïdiennes),
- les lysosomes sont nécessaires à la production de certains **métabolites actifs** (vitamines : cobalamine, antigènes: présentation de l'Ag au complexe majeur d'histocompatibilité, hormones: thyroxine...),
- Peuvent représenter un **compartiment de stockage** pour les neurotransmetteurs ou d'autres substances

Evolution dans la compréhension du rôle des lysosomes et la physiopathologie des MSL

Résulte en particulier de l'étude des cultures de cellules cérébrales et des cerveaux des modèles animaux

- La surcharge peut conduire à l'activation de voies secondaires pouvant produire des composés toxiques (l'augmentation de la concentration en galactosylcéramide dans la maladie de Krabbe permet la production de galactosylpsychosine neurotoxique,...)
- Les composés de surcharge en excès peuvent "fuir" dans des domaines membranaires qui en contiennent normalement peu ou pas, en particulier du RE entraînant des anomalies de l'homéostasie du Ca^{2+} intracellulaire qui vont augmenter la sensibilité aux agents neurotoxiques ou l'activation de protéases Ca^{2+} dépendantes
 - ◆ GM1 ganglioside → déplétion stock Ca^{2+} (D'Azzo A. 2006)
 - ◆ ↑ GM2 ganglioside dans membrane RE (Sandhoff) → inhibe pompe SERCA → ↓ $[\text{Ca}^{2+}]$ (Pelled D. et al. 2003)
 - ◆ ↑ glucosylcéramide → ↑ libération Ca^{2+} via récepteurs ryanodine (Pelled D et al 2005)

Evolution dans la compréhension et la physiopathologie des MSL : les MSL, une situation de déficits pour la cellule!

- Déficit d'une protéine à fonctions lys et extralys.
 - ◆ Ex de la sialine transporteur avec 2 fonctions indépendantes : export ac. sialique dans organelles acides et import de l'aspartate et glutamate dans vésicules synaptiques (hippocampe) (*Miyaji et al. PNAS 2008; 105: 11720-4.*)
- Défaut de recyclage de certains composés peut ⇒ des déficits extralys. de ce composé et des déficits IIaires
 - ◆ **acide sialique** → déficit pour sialylation gangliosides
 - ◆ **cholestérol** → déficit pour synthèse des neurostéroïdes (allopregnanolone)
 - ◆ **toutes les molécules qui rentrent dans le système E/L ne sont pas dégradées en leurs composants les plus simples**
 - Gangliosides complexes (E/L) → monosialogangliosides → recyclage dans TGN (70% du pool des GSL dans neurones) ou dégradation complète dans lys.
 - GAG (salvage pathway?),...

Evolution dans la compréhension et la physiopathologie des MSL : les MSL, une situation de déficits pour la cellule!

Pour pallier ces déficits, la cellule va essayer de mettre en oeuvre des phénomènes compensatoires

- Les surcharges secondaires sont le reflet des mécanismes (bénéfiques ou non) mis en jeu par chaque type de cellules pour essayer de répondre au problème posé par les situations de déficit
- Ces surcharges en composés secondaires varient donc avec le métabolisme cellulaire (le type cellulaire) et peuvent être plus importantes que la surcharge en composé primaire

Evolution dans la compréhension et la physiopathologie des MSL : les MSL, une situation de déficits pour la cellule!

Exemples de phénomènes compensatoires mis en oeuvre par la cellule pour essayer de pallier les déficits (1)

- Activation de la synthèse des composés déficitaires (car non recyclés) et/ ou de l'autophagie
 - ◆ Déficit en acide sialique → déficit pour sialylation gangliosides → ↑ **synthèse GSL** (glycosphingolipides) **et autophagie** → **aggravation surcharge et déficit énergétique**
 - ◆ si gangliosides complexes → monosialogangliosides → déficit de précurseurs pour "salvage pathway" → ↑ **synthèse GSL** et **macroautophagie** → **aggravation surcharge et déficit énergétique** → ↑ **CMA** et **UPS (ER stress)**
 - ◆ Dans maladie de Pompe, déficit en glucose dans les fibres de type II glycolytiques qui ne vont pas pouvoir en produire à partir du glycogène → **déficit énergétique** → ↑ **autophagie** → **aggravation surcharge et déficit énergétique**

Evolution dans la compréhension et la physiopathologie des MSL : les MSL, une situation de déficits pour la cellule!

Exemples de phénomènes compensatoires mis en oeuvre par la cellule pour essayer de pallier les déficits (2)

- **Activation de de l'UPS (ubiquitine-proteasome system)**
 - ◆ ex souris MPS IIIB : neurones du cortex entorhinal median : GAG, cholestérol, GM3, ubiquitine, SMAS, lysozyme, P-Tau, neurones de l'hippocampe (dentate gyrus) : P-Tau et agrégats de P-Tau hyperphosphorylées (*Ohmi et al. PNAS 2009*) : **"MPS IIIB is also a tauopathy"** id NPC (1995)
 - ◆ ex souris MPS IIIB : sous-expression dans le cortex rostral de la synaptophysine, la protéine la plus importante de la membrane de la vésicule synaptique du fait de sa dégradation accrue dans l'UPS (*Vitry S. et al. Mol.cell. Neurosci. 2009*) → **altération de la plasticité synaptique**

Evolution dans la compréhension et la physiopathologie des MSL : rôle du système E/L dans transduction du signal

l'endocytose joue un rôle critique dans la composition des membranes et l'internalisation de récepteurs ligands participant à l'atténuation de nombreux événements de signalisation affectant de nombreuses fonctions cellulaires

- Dans les cellules gliales, ↑[gangliosides] dans la membrane → anomalies expression des récepteurs de surface (Toll-like récepteurs) et activation microgliale
- Dans les neurones, l'endocytose contrôle la disponibilité récepteurs AMPA (α -amino-3-hydroxy-5-méthyl isoxazole-4-propionic acid) triés dans EE (recyclage ou fusion avec lysosomes) influençant la plasticité dendritique

Hyp : dans MSL, exagération de la signalisation → dendritogénèse ectopique

- Dans les neurones l'endocytose contrôle la disponibilité des récepteurs de facteurs de croissance. GF et GFR endocytés sont rétrotransportés dans des vésicules postsynaptiques jusqu'au corps cellulaire où ils recruteront les messagers II aires nécessaires à la transduction du signal

Hyp : dans MSL, déficit de la signalisation → sphéroïdes

Mécanismes mis en jeu complexes variant avec le type cellulaire et son métabolisme

Walkley S.U. Pathogenic cascades in lysosomal disease: Why so complex? J Inherit Metab Dis 2009; 32: 181-9.



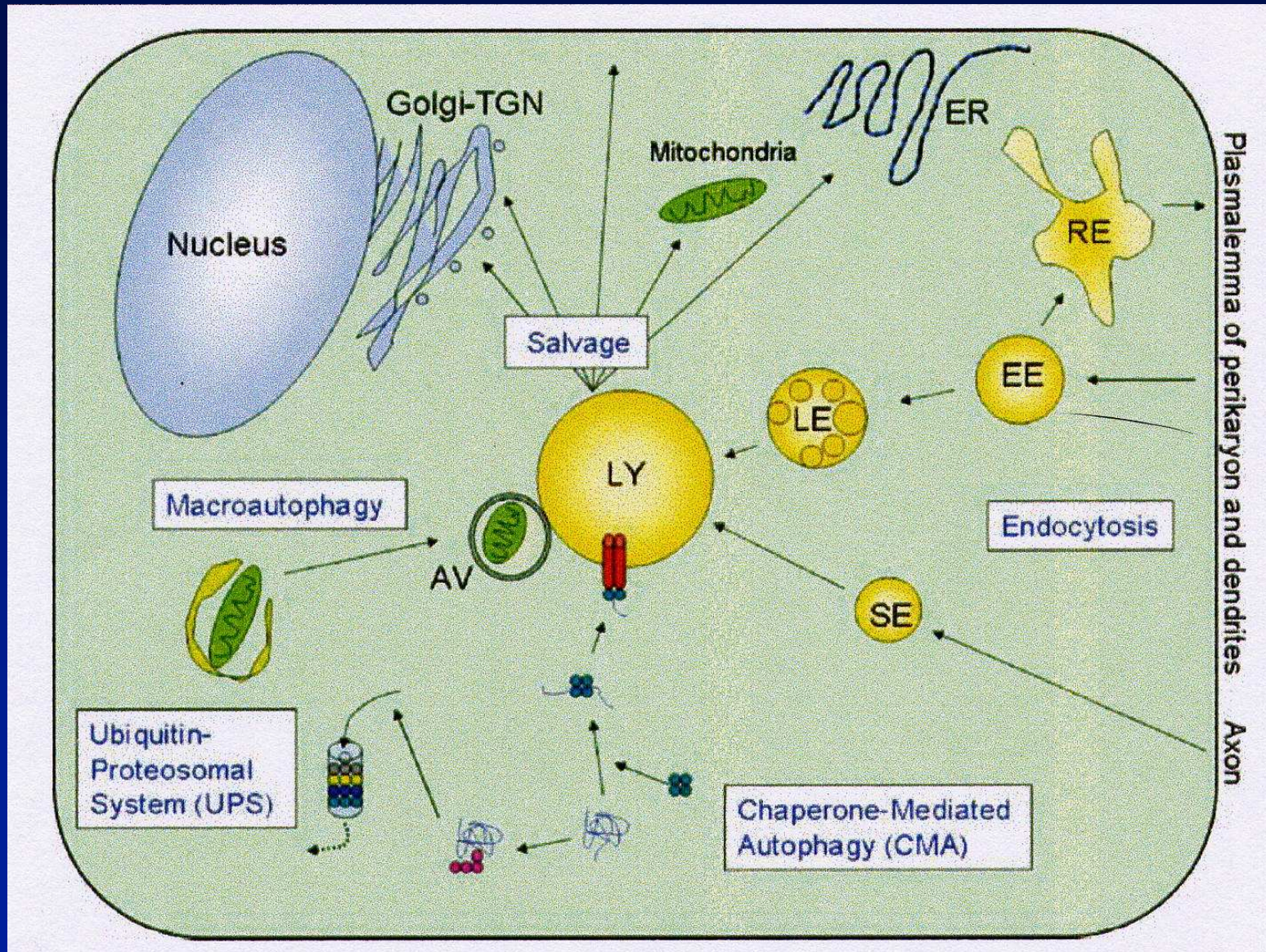
Evolution dans la compréhension et la physiopathologie des MSL

- L'endocytose n'est pas la seule à jouer un rôle critique dans la composition des membranes et l'internalisation de récepteurs ligands : la voie sécrétoire peut être également impliquée
 - ◆ Ex de la MPS IIIB : les lysosomes distendus présents dans les prolongements neuronaux et perturbant le transport axono dendritique renferment aussi un marqueur du cis-Golgi suggérant l'implication de la voie sécrétoire précoce dans la biogenèse de ces **lysosomes anormaux** → **sphéroïdes** (*Vitry S et al 2009, Thèse Hocquemiller M, Université Paris Descartes juin 2009*)
- Les composés présents à la surface des membranes peuvent être également impliqués dans l'altération des voies de signalisation
 - ◆ Ex de la MPS I et de la MPS IIIB : blocage de la voie du FGF par les héparanes sulfates ou les oligosaccharides anormaux dérivés des ces héparanes sulfates

La circulation contrôlée de substances entre le lysosome , le R.E., le Golgi, les vésicules de phagocytose, d'autophagie, d'endocytose, de sécrétion et d'exocytose, la membrane plasmique et le cytoplasme constitue un mode de régulation, encore mal compris dans sa globalité, de nombreux métabolites.



Le lysosome joue donc un rôle central de régulateur métabolique



- **Le chemin parcouru au cours des 50 dernières années est immense**
 - ◆ reconnaissance clinique (histoire naturelle, formes atypiques)
 - ◆ identification des composés de surcharge, des protéines et des gènes responsables
 - ◆ diagnostic biologique post et prénatal
 - ◆ développements de thérapeutiques et de premiers biomarqueurs pour leur suivi (au moins pour les MSL non neurologiques)
- **Les enjeux de demain**
 - ◆ **Clinique** : histoire naturelle, formes atypiques
 - ◆ Identifier de **nouvelles MSL**
 - ◆ **Les thérapeutiques** : améliorer le traitement des MSL avec atteintes osseuses, traiter et suivre le traitement des MSL neurologiques (nouvelles voies d'adressage, thérapie génique,...) , qui traiter (pronostic?), comment? quand (présymptomatique/dépistage ?), à quelle dose? à quel coût?
 - ◆ **Le grand enjeu des années à venir sera sans aucun doute une meilleure connaissance de la physiopathologie des MSL**