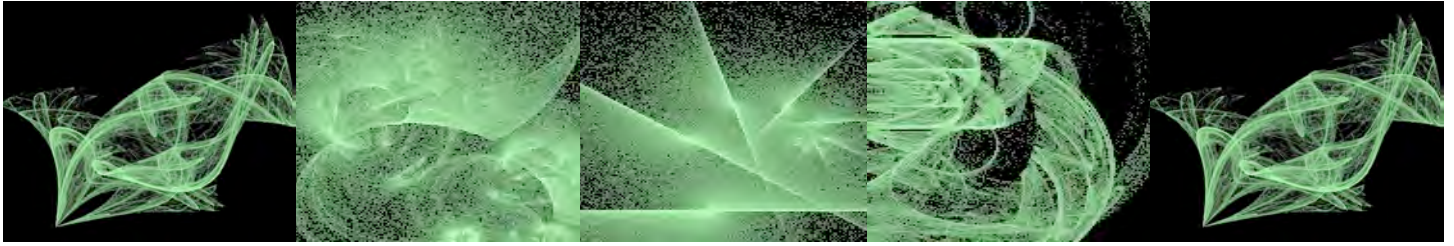


Génétique et biothérapies des maladies dégénératives et prolifératives du système nerveux

Patrick AUBOURG

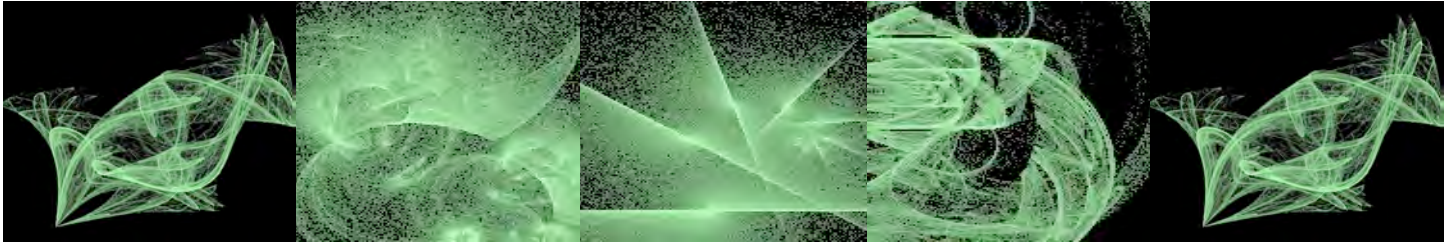
- L'unité Inserm U745 regroupe 22 personnes dont 8 chercheurs et enseignants chercheurs, 5 ITA, et 7 post-doctorants et doctorants. La stratégie scientifique de l'unité s'inscrit dans une démarche de lutte contre plusieurs maladies génétiques graves du système nerveux, touchant notamment de jeunes enfants et sources de handicaps sévères et de mortalité précoce :
 - Les leucodystrophies (maladies héréditaires de la myéline du système nerveux central),
 - La neurofibromatose de type 1.
- Dans cet objectif sont développées de manière intégrée :
 - des études de fonctions normales et pathologiques (déficits biochimiques, démyélinisation, tumorigenèse, anomalies du développement) du système nerveux central et périphérique par des approches génomiques,
 - des études visant à mettre en évidence des variants génétiques influençant l'expression phénotypique des leucodystrophies et de la neurofibromatose de type 1
 - des interventions thérapeutiques centrées autour de la thérapie génique (validation sur des modèles animaux pertinents, conception de vecteurs thérapeutiques, la mise en oeuvre pré-clinique et surtout clinique de ces approches),
 - des services communs (animalerie, L2, cytométrie en flux, PCR quantitative) ont été mis en place.
- Nous entretenons des contacts étroits avec les services cliniques des hôpitaux Saint-Vincent de Paul (neurologie pédiatrique-Centre de Référence pour les leucodystrophies) et Henri-Mondor (dermatologie, Centre de Référence pour la neurofibromatose de type 1).
- Plusieurs membres de l'unité sont coordinateurs ou très actifs dans des réseaux nationaux et européens d'excellence concernant les leucodystrophies et la neurofibromatose de type 1.
- Sur le plan de l'enseignement, l'U745 participe au Master de Génétique de Paris 5 et Paris 7.
- Nos travaux ont pour but le développement de nouvelles stratégies thérapeutiques (prévention, traitements) et l'identification de facteurs prédictifs de gravité dans le domaine :
 - des leucodystrophies, en particulier l'adrénoleucodystrophie et la leucodystrophie métachromatique,
 - des tumeurs du système nerveux périphérique, en particulier neurofibromes plexiformes et tumeurs malignes agressives (PNST) de la neurofibromatose de type 1.



- **PRINCIPALES PUBLICATIONS DE L'UNITE :**

- **2006**

- Lévy P, Ripoche H, Laurendeau I, Lazar V, Ortonne N, Parfait B, Leroy K, Wechsler J, Salmon I, Wolkenstein P, Dessen P, Vidaud M, Vidaud D, Bièche I. **2006**
- Microarray-based identification of TNC and TNXB - two members of the Tenascin gene family - involved in tumorigenesis associated with neurofibromatosis type 1. *Clin Cancer Res*. In press.
- Rorive S, Maris C, Debeir O, Sandras F, Vidaud M, Bieche I, Salmon I, Decaestecker C. **2006**
- Exploring the distinctive biological characteristics of pilocytic and low-grade diffuse astrocytomas using microarray gene expression profiles. *J Neuropathol Exp Neurol*. 65:794-807.
- Magnon C, Galaup A, Rouffiac V, Opolon P, Connault E, Rose M, Perricaudet M, Roche A, Germain S, Lassau N and Griscelli F. **2006**
- Dynamic assessment of antiangiogenic therapy by monitoring both tumoral vascularization and tissue degeneration. *Gene Ther*. Aug 31 (Epub ahead of print); **2006**
- Sevin C, Verot L, Benraiss A, Van Dam D, Bonnin D, Nagels G, Fouquet F, Gieselmann V, Vanier MT, De Dyn PP, Aubourg P, Cartier N. **2006**
- Partial cure of established disease in an animal model of metachromatic leukodystrophy after intracerebral AAV-mediated gene transfer. *Gene Therapy*, in press.
- Bouquet C, Lamande N, Brand M, Gasc JM, Jullienne B, Faure G, Griscelli F, Opolon P, Connault E, Perricaudet M, Corvol P. **2006**
- Suppression of angiogenesis, tumor growth, and metastasis by adenovirus-mediated gene transfer of human angiotensinogen. *Mol. Ther*. Aug;14(2):175-82.
- Hanna N, Montagner A, Lee Wh, Miteva M, Vidal M, Vidaud M, Parfait B, Raynal P. **2006**
- Reduced phosphatase activity of SHP-2 in leopard syndrome : consequences for p13k binding on gab1.
- *Febs letters*. 580 (10): 2477-2482 (article original).
- Sevin C, Benraiss A, Van Dam D, Bonnin D, Nagels G, Verot L, Laurendeau I, Vidaud M, Gieselmann V, Vanier M, De Deyn PP, Aubourg P, Cartier N. **2006**
- Intracerebral adeno-associated virus-mediated gene transfer in rapidly progressive forms of metachromatic leukodystrophy. *Hum Mol Genet*. Jan 1;15(1):53-64.
- Smadja DM, Laurendeau I, Avignon C, Vidaud M, Aiach M, Gaussem P. **2006**
- The angiopoietin pathway is modulated by PAR-1 activation on human endothelial progenitor cells.
- *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 4 (9): 2051-2058



2005

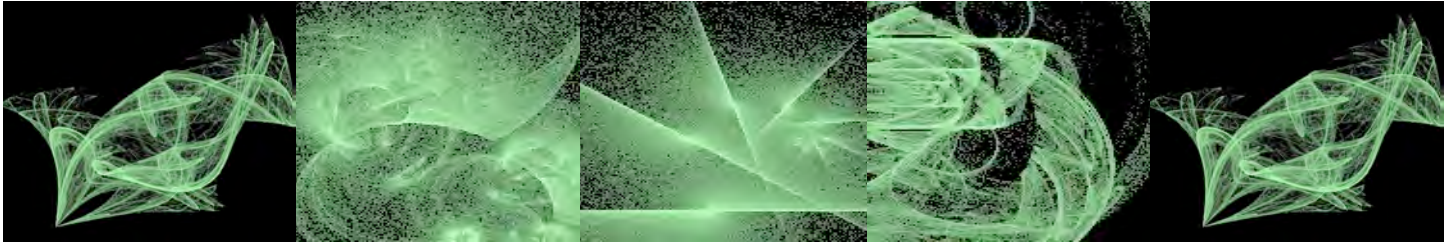
- Amino-Terminal Fragment of Urokinase Inhibits Tumor Cell Invasion In Vitro and In Vivo: Respective Contribution of the Urokinase Plasminogen Activator Receptor-Dependent or -Independent Pathway.
- Hum Gene Ther. Sep 14

- Magnon C, Galaup A, Mullan B, Rouffiac V, Bidart JM, Griscelli F, Opolon P, Perricaudet M. **2005**
- Canstatin Acts on Endothelial and Tumor Cells via Mitochondrial Damage Initiated through Interaction with $\alpha_v\beta_3$ and $\alpha_v\beta_5$ Integrins.
- Cancer Res. May 15 ; 65 (10) : 4353-61

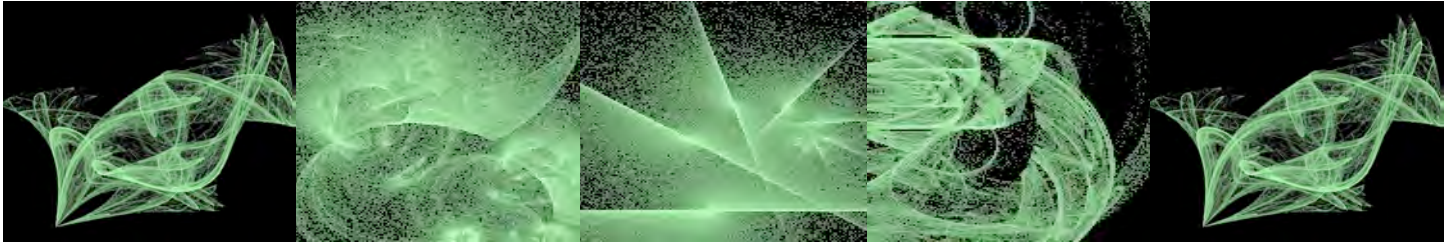
- Galaup A, Magnon C, Rouffiac V, Opolon P, Opolon D, Lassau N, Tursz T, Perricaudet M, Griscelli F. **2005**
- Full kringles of plasminogen (aa 1-566) mediates complete regression of human mda-mb-231 breast tumor xenografted in nude mice
- Gene Ther. May 12(10) :831-42.

- Asheuer M, Bieche I, Laurendeau I, Moser A, Hainque B, Vidaud M, Aubourg P. **2005**.
- Decreased expression of ABCD4 and BG1 genes early in the pathogenesis of X-linked adrenoleukodystrophy. Hum. Mol. Genet.,14:1293-303.

- Bieche I, Asselah T, Laurendeau I, Vidaud D, Degot C, V. Paradis, Bedossa P, Valla DC, Marcellin P, Vidaud M. **2005**.
- Molecular profiling of early stage liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Virology*, 332:130-44.
- Galaup A, Magnon C, Rouffiac V, Opolon P, Opolon D, Lassau N, Tursz T, Perricaudet M, Griscelli. F. **2005**.
- Full kringles of plasminogen (aa 1-566) mediate complete regression of human MDA-MB-231 breast tumor xenografted in nude mice. Gene Ther.,12:831-42.



- **2004**
- Asheuer M, Pflumio F, Benhamida S, Fouquet F, Dubart-Kupperschmitt, Aubourg P, Cartier N. **2004**
- Genetically modified human CD34+ can differentiate into brain microglia and express therapeutic protein. *Proc Natl Acad Sci USA* 101: 3557-3562.
- Bièche I, Tozlu S, Girault I, Onody P, Driouch K, Vidaud M, Lidereau R. **2004**
- Expression of PEA3/E1AF/ETV4, an Ets-related transcription factor, in breast tumors: positive links to MMP2, NRG1 and CGB expression. *Carcinogenesis* 3:405-11.
- Chmielnicki E, Benraiss A, Economides AN, Goldman SA. **2004**
- Adenovirally expressed noggin and brain-derived neurotrophic factor cooperate to induce new medium spiny neurons from resident progenitor cells in the adult striatal ventricular zone. *J Neurosci* 24:2133-2142.
- Frenzo JL, Guibourdenche J, Pidoux G, Vidaud M, Luton D, Giovangrandi Y, Porquet D, Muller F, Evain-Brion D. **2004**
- Trophoblast production of a weakly bioactive human chorionic gonadotropin in trisomy 21-affected pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 89:727-32.
- Guimaraes CP, Domingues P, Aubourg P, Fouquet F, Pujol A, Jimenez-Sanchez G, Sa-Miranda C, Azevedo JE. **2004**
- Mouse liver PMP70 and ALDP: homomeric interactions prevail in vivo. *Biochim Biophys Acta* 1689:235-43.
- Levy P, Bièche I, Leroy K, Parfait B, Wechsler J, Laurendeau I, Wolkenstein P, Vidaud M, Vidaud D. **2004**
- Molecular profiles of neurofibromatosis type 1-associated plexiform neurofibromas: identification of a gene expression signature of poor prognosis. *Clin Cancer Res* 10:3763-71.
- Levy P, Vidaud D, Leroy K, Laurendeau I, Wechsler J, Bolasco G, Parfait B, Wolkenstein P, Vidaud M, Bièche I. **2004**
- Molecular profiling of malignant peripheral nerve sheath tumors associated with neurofibromatosis type 1, based on large-scale real-time RT-PCR. *Mol Cancer* 3:20-6.
- Moreira MC, Klur S, Watanabe M, Nemeth AH, Le Ber I, Moniz JC, Tranchant C, Aubourg P, Tazir M, Schols L, Pandolfo M, Schulz JB, Pouget J, Calvas P, Shizuka-Ikeda M, Shoji M, Tanaka M, Izatt L, Shaw CE, M'Zahem A, Dunne E, Bomont P, Benhassine T, Bouslam N, Stevanin G, Brice A, Guimaraes J, Mendonca P, Barbot C, Coutinho P, Sequeiros J, Dürr A, Warter JM, Koenig M. **2004**
- Senataxin, the ortholog of a yeast RNA helicase, is mutant in ataxia-ocular apraxia 2. *Nature Genet* 36: 225-227.
- Paradis V, Benzekri A, Dargere D, Bièche I, Laurendeau I, Vilgrain V, Belghiti J, Vidaud M, Degott C, Bedossa P. **2004**
- Telangiectatic focal nodular hyperplasia: a variant of hepatocellular adenoma. *Gastroenterology* 126:1323-9.
- Peters C, Charnasi LR, Tan Y, Ziegler R, Shapiro E, DeForz T, Grewal SS, Orchard PJ, Abel SL, Goldman AI, Ramsay NKC, Dusenbery KE, Loe DJ, Lockman LA, Kato S, Aubourg P, Moser HW, Krivit W. **2004**
- Cerebral X-linked adrenoleukodystrophy: the international hematopoietic cell transplantation experience from 1982 to 1999. *Blood* 104:881-8.
- Pidoux G, Gerbaud P, Laurendeau I, Guibourdenche J, Bertin G, Vidaud M, Evain-Brion D, Frenzo JL. **2004**
- Large variability of trophoblast gene expression within and between human normal term placentae. *Placenta*. 5:469-73.
- Reny JL, Laurendeau I, Fontana P, Bièche I, Dupont A, Remones V, Emmerich J, Vidaud M, Aiach M, Gaussem P. **2004**
- The TF-603A/G gene promoter polymorphism and circulating monocyte tissue factor gene expression in healthy volunteers. *Thromb Haemost* 91:248-54.
- Toublanc E, Benraiss A, Bonnin D, Blouin V, Burment N, Cartier N, Epstein AL, Moullier P, Salvetti. **2004**
- Identification of a replication defective Herpes Simplex virus for recombinant adeno-associated virus type 2 (rAAV2) particle assembly using stable producer cell lines. *J Gene Med* 6: 555-64.



- **Génétique et biothérapies des maladies dégénératives et prolifératives du système nerveux**
- **Genetics and biotherapy of degenerative and proliferative diseases of the nervous system**
- Direction: Patrick Aubourg
 - ➤Équipe 1 : Biothérapies des maladies dégénératives et prolifératives du système nerveux
 - Responsables : Nathalie Cartier et Frank Griscelli
 - ➤Équipe 2 : Génétique des maladies dégénératives et prolifératives du système nerveux
 - Responsables : Michel Vidaud et Patrick Aubourg
- UNITÉ INSERM 745
- Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques
- 4 Avenue de l'Observatoire
- 75279 PARIS Cedex 06
- Tél : 01 53 73 97 25/01 40 48 8074 (P. Aubourg)
- Fax : 01 44 07 17 54/ 01 40 48 8340 (P. Aubourg)
- **Unité créée en partenariat avec l'Université de Paris V, René Descartes**
- **Membre de l'Institut des sciences du médicament**