



**PROJETS  
2023**

- OBJECTIFS DE NOTRE PROGRAMME DE RECHERCHE
- PROJETS DE RECHERCHE 2023
- PARTENAIRES + DONATEURS
- CHIFFRES + FAITS

# SOMMAIRE

- 
- 3 EDITORIAL
  - 4 LES OBJECTIFS DE NOTRE PROGRAMME DE RECHERCHE
  - 8 PROJETS DE RECHERCHE 2023
  - 26 PARTENAIRES + DONATEURS
  - 27 CHIFFRES + FAITS
  - 28 CONTACTS & AUTRES INFORMATIONS

# EDITORIAL



Il faut avoir déjà beaucoup appris de choses pour savoir demander ce qu'on ne sait pas.

JEAN-JACQUES ROUSSEAU

La FSRMM constate avec satisfaction qu'en Suisse de plus en plus de jeunes scientifiques bien formés s'intéressent et s'engagent dans la recherche sur les maladies neuromusculaires. En 2022, pas moins de 18 demandes de soutien ont été déposées. Après une évaluation minutieuse, 6 projets prometteurs ont pu être approuvés, ainsi qu'un autre sur la polymyalgie rhumatismale.

Des premières thérapies sont désormais disponibles pour certaines formes de maladies neuromusculaires. Cela est encourageant. En revanche, de nombreuses myopathies sont encore mal connues. Nous nous réjouissons dès lors de pouvoir soutenir d'autres recherches fondamentales, notamment sur la rare XMEA (myopathie avec autophagie excessive), la myopathie de Bethlem / Ullrich avec déficit en Collagen-6, pour la myopathie congénitale avec mutations du récepteur de la ryanodine 1, la myasthénie grave et la myopathie à agrégats tubulaires. Nous sommes convaincus que les réponses aux questions pertinentes posées permettront d'acquérir là aussi de nouvelles connaissances !

Nous contribuons également au financement des registres de patient et soutenons le projet Care-NMD-CH, initiée par la Muskelgesellschaft, qui examine la prise en charge des patients dans les sept centres Myosuisse. Pour la formation des futures care-managers, des «fiches d'apprentissage» numériques sont prévues sur différents thèmes qui seront ensuite disponibles en ligne sous forme de vidéos de 5 à 20 minutes. La FSRMM finance un premier projet pilote.

Que tous nos donateurs, le Téléthon, les fondations, les privés ainsi que l'Association Monégasque contre les Myopathies – elle prend en charge deux projets de recherche –, soient ici une fois de plus sincèrement remerciés pour leur précieux soutien.

# LES OBJECTIFS

DE NOTRE PROGRAMME DE RECHERCHE

## OBJECTIF 1

LA RECHERCHE  
FONDAMENTALE

## OBJECTIF 2

LE DÉVELOPPEMENT  
DE NOUVEAUX  
PROTOCOLES  
THÉRAPEUTIQUES

## OBJECTIF 3

L'EXTENSION DE  
L'INFRASTRUCTURE  
MÉDICALE

## OBJECTIF 4

LE DÉVELOPPEMENT  
DE MEILLEURS  
OUTILS DE DIAGNOSTIC

## OBJECTIF 5

LE SOUTIEN APPORTÉ  
AUX ÉTUDES  
PILOTES ET AUX  
ESSAIS CLINIQUES

## OBJECTIF 6

LA PROMOTION DES  
ÉCHANGES ET  
DES COLLABORATIONS

## LA RECHERCHE FONDAMENTALE

La plupart des myopathies rares ont une origine génétique. Des erreurs ou des défauts dans un gène conduisent à la présence de protéines défectueuses ou à l'absence de certaines protéines dans l'organisme. Selon la fonction et le rôle joués par ces protéines, certains processus biologiques s'en trouvent endommagés. Ceci conduit souvent à une série de problèmes qui déterminent en définitive le tableau clinique d'une myopathie. Une situation similaire à l'absence d'une seule « dent » sur une roue crantée qui conduit à des anomalies considérables dans le fonctionnement d'une machine de production. Il est fondamental de recenser les gènes défectueux responsables et d'identifier les processus qui fonctionnent « anormalement », afin d'en déduire à quel niveau il est possible d'agir pour limiter les dommages et traiter les causes potentielles. La recherche fondamentale permet d'acquérir le savoir pour trouver des approches thérapeutiques efficaces.

## LE DÉVELOPPEMENT DE NOUVEAUX PROTOCOLES THÉRAPEUTIQUES

La recherche de protocoles thérapeutiques possibles débute dès que les gènes responsables et les processus perturbés ont été clairement identifiés. Il peut s'agir de principes actifs, qui remettent un processus perturbé en bon ordre de fonctionnement, ou de thérapies conduisant à corriger le gène défectueux. La première piste est généralement plus simple. Elle ne conduit certes pas à une rémission complète, mais apaise les symptômes et améliorer par conséquent la qualité de vie ainsi que l'espérance de vie du patient. La deuxième piste est nettement plus complexe, mais elle vise une guérison complète et s'oriente actuellement dans deux directions:

1. La thérapie génique tente, par le développement de molécules spécifiques, de contourner le gène défectueux ou d'insérer des gènes sains par vectorisation. Les thérapies géniques sont développées spécifiquement pour chaque mutation génétique et ne sont appropriées que pour un certain groupe de patients.
2. La thérapie cellulaire tente d'enrichir les réserves naturelles de cellules souches présentes dans l'organisme par l'apport externe de cellules de donneurs sains, ou par prélèvement sur le patient de cellules souches, →

dont le gène défectueux est ensuite réparé en laboratoire avant réimplantation dans l'organisme.

### OBJECTIF 3 L'EXTENSION DE L'INFRASTRUCTURE MÉDICALE

Concernant les cas de maladies rares, l'expérience des médecins de famille ou des médecins hospitaliers est souvent très réduite voire inexistante. Pour cette raison, il est essentiel que les patients puissent consulter dans des centres de proximité spécialisés. Ces centres devraient être en mesure de prendre en charge ces patients de manière interdisciplinaire, afin de traiter tous les aspects de la maladie chronique et dégénérative. Pour les études cliniques (voir Objectif 5), il est en outre important que tous les patients soient enregistrés et identifiés avec leurs mutations et leurs traitements, et que leurs données soient à disposition des centres cliniques sur le plan national et international.

### OBJECTIF 4 LE DÉVELOPPEMENT DE MEILLEURS OUTILS DE DIAGNOSTIC

Un enregistrement et un suivi précis des modifications physiologiques et anatomiques chez le patient durant l'évolution de la maladie sont extrêmement importants. Les outils de diagnostic aident à proposer des traitements individualisés taillés sur mesure, à comparer l'efficacité des thérapies et à les ajuster si nécessaire.

### OBJECTIF 5 LE SOUTIEN APPORTÉ AUX ÉTUDES PILOTES ET AUX ESSAIS CLINIQUES

Au terme de la phase de recherche préclinique en laboratoire, il est nécessaire de mener des études cliniques sur des sujets sains (phase I) respectivement des sujets atteints par la maladie (phase II et III) pour le développement d'un nouveau médicament. Sans données statistiquement fiables sur la sécurité et l'efficacité, aucun médicament ne sera autorisé.

**La Phase I** sert à mesurer l'absorption d'un principe actif par l'organisme, à définir sa biodisponibilité et à collecter les premières données en matière de tolérance. Les études de phase I sont généralement menées sur des volontaires en bonne santé et comprennent un groupe de contrôle.

**La Phase II** sert à rassembler les premières données sur l'efficacité et la tolérance respectivement la sécurité du médicament, en outre est contrôlée la corrélation entre dose et effet. En règle générale, seules des personnes concernées par la maladie en question participent à ces études. Les études de phase II sont parfois réalisées avec un groupe de contrôle.

**La Phase III** doit enfin établir et prouver sur le plan statistique l'efficacité et la sécurité d'un médicament par rapport à un placebo. Pour cette raison, il est nécessaire de disposer d'un nombre de patients plus élevé, recrutés selon les critères d'inclusion et d'exclusion, afin de garantir le résultat le plus pertinent possible. Les études de phase III sont menées en double aveugle, c'est-à-dire ni le médecin traitant, ni les participants ne savent si le médicament contient un placebo ou le principe actif.

Au terme d'une phase III (dans de rares cas d'une phase II), couronnée de succès, une autorisation de commercialisation du médicament peut alors être sollicitée auprès des autorités compétentes. Les études cliniques sont en règle générale très coûteuses et nécessitent une coordination diligente des médecins et hôpitaux concernés. En raison du faible nombre de participants potentiels, les études consacrées à des maladies rares sont particulièrement difficiles à mettre en œuvre. Par conséquent, leur durée est généralement nettement plus longue que celle d'études relatives à des pathologies fréquentes.

Les études pilotes sont conduites avec un nombre limité de patients, afin de déceler par anticipation les effets potentiels d'un traitement, de définir des méthodes de mesure, de tester des formes galéniques. Le plus souvent, les études pilotes sont réalisées avec des médicaments bénéficiant déjà d'une autorisation en vue d'autres utilisations et dont les caractéristiques de tolérance et de sécurité sont connues.

## OBJECTIF 6 LA PROMOTION DES ÉCHANGES ET DES COLLABORATIONS

En recherche, et très spécifiquement celle portant sur les maladies rares, la collaboration internationale est essentielle. Ainsi les découvertes peuvent être évaluées et diffusées rapidement. L'échange des connaissances et des compétences garantit une validation et un développement continus des approches thérapeutiques.

# PROJETS DE RECHERCHE

2023

## OBJECTIF 1 LA RECHERCHE FONDAMENTALE

### PROJET « CASTETS »

## Mécanismes pathologiques du déficit en VMA21

Les mutations dans le gène VMA21 sont responsables de plusieurs maladies, incluant une myopathie autophagique et une maladie congénitale du foie. Les mécanismes expliquant l'atteinte sélective du muscle ou du foie chez ces patients ne sont pas compris. Le but du projet est de déterminer les rôles joués par VMA21 dans les tissus musculaires et non-musculaires. Pour cela, nous développerons deux modèles murins : chez l'un, le gène VMA21 est inactivé que dans les muscles, ce qui permettra de mieux comprendre la fonction de VMA21 dans l'homéostasie musculaire et d'identifier de nouvelles cibles régulées par VMA21. Dans le deuxième modèle, VMA21 est désactivé dans tous les tissus et permettra de comparer les conséquences de la perte de VMA21 dans différents tissus et d'identifier des processus permettant de compenser cette perte dans les tissus non atteints. Le projet permettra ainsi de définir à long terme des stratégies thérapeutiques pour limiter les pathologies liées à VMA21.

---

DIRECTION DE PROJET: PROF. PERRINE CASTETS  
LIEU: UNIVERSITÉ DE GENÈVE

---

COÛT GLOBA 2023 – 2025: CHF 182'293.--  
COÛTS DU PROJET EN 2023: 57'809.--

## PROJET « BACHMANN »

## Nouveaux aspects de la voie de signalisation du TGFβ dans l'homéostasie et la régénération musculaires

« Transforming Growth Factor beta » (TGFβ) : les protéines sont impliquées dans de nombreux processus de développement des organes, mais aussi de leur réparation. Sur les trois TGFβ qui existent chez l'homme, le TGFβ1 en particulier est bien étudié. L'importance des deux autres TGFβ, TGFβ2 et TGFβ3, est moins étudiée en comparaison. Si nous savons que le TGFβ2 et le TGFβ3 sont impliqués dans diverses maladies musculaires (par exemple, les myopathies némalines, la dystrophie musculaire d'Emery-Dreyfuss, la sclérose latérale amyotrophique (SLA), le syndrome de Loews-Dietz, le syndrome de Riehoff), les mécanismes moléculaires sous-jacents sont mal compris. Dans ce projet, nous étudierons le TGFβ2 et le TGFβ3 plus en détail, notamment en ce qui concerne leur capacité à former une protéine commune TGFβ2/3. Nous allons également tester comment cette combinaison TGFβ2/3 peut être activée par les cellules musculaires, et comment elle les affecte pendant la régénération musculaire. D'autres protéines (appelées LTBP4) sont impliquées de manière déterminante dans cette activation TGFβ2/3 et influencent la sévérité de la maladie dans la dystrophie musculaire de Duchenne (DMD). Ce projet permettra donc d'améliorer notre compréhension du rôle des protéines TGFβ dans plusieurs maladies musculaires. Ainsi, il contribuera à terme à trouver de nouvelles approches thérapeutiques pour lutter contre certaines myopathies.

---

DIRECTION DE PROJET: DR MICHAEL BACHMANN  
LIEU: UNIVERSITÉ DE GENÈVE

---

COÛT GLOBAL 2021 – 2023: CHF 182'374.--  
COÛTS DU PROJET EN 2023: CHF 63'750.--

### CE QUE NOS RECHERCHES ONT DÉMONTRÉ:

L'inhibition du métabolisme de la glutamine dans les cellules souches du muscle entraîne leur différenciation prématurée, l'épuisement du pool de ces cellules souches et une altération de la croissance musculaire.

FSRMM BOURSE 2022: INES SORO ARNÁIZ, ETH ZÜRICH



PROJET « FRIEDEN » . BOURSE PAUL PETTAVINO

## Activation des cellules souches musculaires humaines : Rôle de Orai3 et AHNAK2 dans le muscle sain et pathologique

La régénération du muscle squelettique est un processus essentiel car il permet à nos muscles de se réparer à la suite de lésions, en activant les cellules souches, en les faisant proliférer et en les différenciant en fibres musculaires. Nous étudions la capacité d'activation chez des cellules isolées à partir de biopsies musculaires humaines. Nous avons identifié le canal calcique Orai3 comme étant requis dans la première étape de la régénération musculaire, ceci indépendamment de sa fonction de canal. Ce projet cherche à comprendre le rôle de ce canal et de son partenaire AHNAK2 dans le processus d'activation des cellules souches dans les muscles sains et ceux de patients atteints de dystrophie musculaire de Duchenne, où ce canal est fortement exprimé. Nous étudierons également si une expression plus faible améliore la physiologie musculaire.

---

DIRECTION DE PROJET: PROF. MAUD FRIEDEN  
LIEU: UNIVERSITÉ DE GENÈVE

---

COÛT GLOBAL 2023 – 2024: CHF 202'116.--  
COÛTS DU PROJET EN 2023: CHF 100'057.--

## PROLONGÉ

### PROJET « TSCHOPP »

## La communication entre les muscles et les motoneurones et son rôle dans la formation des circuits neuromusculaires

Les bras et les jambes sont mus par la contraction des muscles périphériques. Les schémas de contraction sont générés par le système nerveux central et transmis aux muscles par ce que l'on appelle les circuits neuromusculaires. Ces circuits sont également nécessaires pour échanger des messages essentiels entre les muscles et les nerfs – si une maladie apparaît dans un tissu, l'autre sera également endommagé à long terme. Au cours du développement embryonnaire, ces circuits doivent être créés avec une grande précision afin de garantir une communication correcte entre les muscles et les nerfs. Cette précision repose – du moins en partie – sur des sous-types de cellules nerveuses définis sur le plan moléculaire, qui ne contactent chacun qu'un seul muscle. On ne sait actuellement pas s'il existe des sous-types moléculaires similaires dans les muscles, ni quelles interactions se produisent dans des paires muscle/nerf spécifiques. Dans le présent projet de recherche, nous prévoyons donc de décrypter la logique des circuits moléculaires des différents sous-types de cellules nerveuses et des muscles qu'ils connectent. Nous espérons ainsi obtenir de nouvelles informations sur le développement et l'entretien des circuits neuromusculaires, ainsi que sur des approches régénératives et thérapeutiques pour le traitement des maladies musculaires et nerveuses.

---

DIRECTION DE PROJET:  
PROF. PATRICK TSCHOPP  
LIEU: UNIVERSITÉ DE BÂLE

---

COÛT GLOBAL 2022 – 2023: CHF 218'643.--  
COÛTS DU PROJET EN 2023: CHF 105'269.--

### CE QUE NOS RECHERCHES ONT DÉMONTRÉ:

Nous avons reconstitué le microenvironnement du muscle avec des vaisseaux sanguins et des fibroblastes afin de tester et d'optimiser la pharmacocinétique des médicaments, par exemple leur absorption ou leur métabolisme.

FSRMM BOURSE 2021 – 2022: SIMONE BERSINI

## PROJET « SANDERSON »

## Mécanismes moléculaires de la perturbation de la transmission du signal dans la myasthénie grave par des combinaisons d'auto-anticorps

Le principal symptôme de la myasthenia gravis est la faiblesse musculaire. Cette maladie résulte d'un dysfonctionnement du système immunitaire qui entraîne la production d'auto-anticorps par l'organisme. Les anticorps sont des molécules sécrétées par des globules blancs spécialisés, les lymphocytes B. Ils se lient aux agents pathogènes tels que les virus et les neutralisent. Dans les maladies auto-immunes, pour des raisons inconnues, les lymphocytes B fabriquent des anticorps dirigés contre les constituants normaux du corps. Dans la myasthenia gravis, ces auto-anticorps perturbent la communication entre les motoneurones et le muscle. Les mécanismes impliqués restent encore incompris. Nous avons mis au point une technique d'isolation des auto-anticorps de populations spécifiques lymphocytaires B provenant du sang des patients. A l'aide d'un modèle de culture fibre musculaire/neurone, dont nous disposons dans notre laboratoire, nous proposons d'étudier comment les auto-anticorps individuels des patients et leurs combinaisons interagissent avec les jonctions neuromusculaires et impactent leur fonctionnement. Ainsi, cette étude permettra de mieux comprendre les mécanismes pathologiques de la myasthenia gravis et de mettre au point de nouveaux traitements.

---

DIRECTION DE PROJET:

DR NICHOLAS SANDERSON

LIEU: HÔPITAL UNIVERSITAIRE DE BÂLE

---

COÛT GLOBAL 2023 – 2025: CHF 160'674.--

COÛTS DU PROJET EN 2023: CHF 53'558.--

## LE DÉVELOPPEMENT DE NOUVEAUX PROTOCOLES THÉRAPEUTIQUES

PROJET « VAN DER GOOT » . BOURSE PAUL PETTAVINO

### Nouvelles stratégies thérapeutiques pour les myopathies liées au COL6

La myopathie d'Ullrich et la myopathie de Bethlem sont dues à des mutations du gène qui code pour la protéine Collagen 6, laquelle forme un vaste réseau à l'extérieur des fibres musculaires. On ignore comment les mutations de ce réseau se traduisent par des myopathies débilitantes qui se manifestent par une faiblesse musculaire et un potentiel de régénération réduit des cellules souches. Ce projet part de l'observation que, pendant le processus d'activation des cellules souches saines, les niveaux d'ANTXR2 sont régulés parallèlement au Collagen 6, ce qui suggère que ANTXR2 pourrait représenter le chaînon manquant entre le réseau de Collagen et les processus métaboliques qui se produisent dans le muscle et son réservoir de cellules souches. Dans ce projet, deux groupes ayant une expertise sur ANTXR2 et sur le Collagène 6 travailleront à comprendre ce lien et à proposer des interventions possibles dans le muscle malade.

---

DIRECTION DE PROJET: GISOU VAN DER GOOT  
LIEU: EPFL LAUSANNE

---

COÛT GLOBAL 2023 – 2024: CHF 194'925.--  
COÛTS DU PROJET EN 2023: CHF 96'600.--

### CE QUE NOS RECHERCHES ONT DÉMONTRÉ:

Dans l'étude TAMDM, les patients traitées au tamoxifène ont montré une progression de la maladie nettement plus lente que le groupe témoin, même si elle n'est pas statistiquement significative.

FSRMM BOURSE 2020 – 2021: DIRK FISCHER

## PROJET « ALLAIN »

## Rôle de SRSF1 dans la SLA/DFT et son ciblage en tant que stratégie thérapeutique

La sclérose latérale amyotrophique (SLA) et la démence fronto-temporale (DFT) sont des maladies neurodégénératives. Les deux conditions peuvent se manifester par un dysfonctionnement des motoneurones, des changements comportementaux et cognitifs indiquant que la SLA et la DFT pourraient être des maladies liées. L'expansion répétée d'une partie du gène C9orf72 a été établie comme la cause génétique la plus fréquente de la SLA familiale et de la DFT. Une personne en bonne santé ne porte pas plus de trente répétitions de ce segment de gène, tandis que les patients souffrant de DFT ou de SLA peuvent avoir de centaines à des milliers de répétitions. Des recherches récentes ont montré que l'interaction de la protéine SRSF1 avec les produits des segments de gènes répétés est responsable de leur traduction ultérieure en peptides toxiques, qui conduisent à des symptômes c9SLA/DFT. Nous proposons ici de caractériser cette interaction par résonance magnétique nucléaire et de comprendre ce qui conduit à sa formation. Nous tenterons également de trouver de nouvelles stratégies thérapeutiques pour la SLA/DFT en empêchant l'interaction du SRSF1 avec ces séquences répétées et en limitant la production de peptides toxiques. D'une part, à l'aide d'une grande banque de données, nous cherchons de petites molécules qui empêchent la liaison du SRSF1 aux séquences de gènes. De plus, nous étudions également si cette interaction pourrait être évitée par l'utilisation d'oligonucléotides anti-sens qui saturent les sites de liaison du SRSF1.

---

DIRECTION DE PROJET: PROF. FRÉDÉRIC ALLAIN  
LIEU: ETH ZÜRICH

---

COÛT GLOBAL 2022 – 2024: CHF 180'000.--  
COÛTS DU PROJET EN 2023: CHF 60'000.--



## PROJET « LONE »

# Modifications du métabolisme des sphingolipides comme cause de la SLA juvénile

La sclérose latérale amyotrophique (SLA) est une maladie neurodégénérative progressive qui entraîne une atrophie musculaire, une paralysie et finalement la mort. Le mécanisme pathogène est inconnu dans la plupart des cas. Un petit nombre de cas de SLA est causé par des mutations spécifiques et héréditaires. Récemment, six nouvelles mutations du gène *SPTLC1* ont été associées à la SLA juvénile. Le gène code pour l'une des trois sous-unités de la sérine palmitoyl transférase, une enzyme essentielle dans la formation des sphingolipides. Les sphingolipides sont des composants importants de la membrane cellulaire et les premières études ont montré que les mutations de la SLA entraînent une régulation défectueuse du métabolisme des sphingolipides, qui se reflète par une altération caractéristique du profil des sphingolipides dans le sang des patients. Notre projet vise à comprendre comment ces modifications peuvent déclencher la SLA et à étudier si une intervention pharmacologique ou génétique peut constituer une thérapie efficace.

---

DIRECTION DE PROJET: DR MUSEER LONE  
LIEU: UNIVERSITÉ DE ZÜRICH

---

COÛT GLOBAL 2021 – 2023: CHF 362'250.--  
COÛTS DU PROJET EN 2023: CHF 120'750.--

**PROLONGÉ****PROJET « TREVES / ZORZATO »****Effet des mutations de RYR1 sur la fonction du fuseau musculaire et sur le système musculo-squelettique**

Les récepteurs à la ryanodine sont une famille de canaux à ions calcium dont l'activation provoque la libération d'ions calcium dans les fibres musculaires. Ils jouent ainsi un rôle dans le déclenchement des contractions musculaires. Les mutations dans le gène RYR1 sont la cause la plus fréquente de maladies musculaires congénitales chez l'homme, telles que la myopathie congénitale à « central cores », la myopathie à multi-minicores et myopathie centronucléaire. De nombreux patients souffrant de ces maladies présentent non seulement une faiblesse musculaire profonde, mais également des déformations du système squelettique, notamment scoliose, pied bot, pes cavus, cyphose, laxité articulaire et contractures tendineuses. Jusqu'à présent, aucune étude s'est préoccupée du lien entre les mutations de RYR1 et les déformations du squelette. L'objectif de ce projet est d'étudier si les mutations dans RYR1 qui causent le dysfonctionnement des fuseaux musculaires sont également à l'origine des déformations squelettiques. Les fuseaux musculaires sont des organes sensoriels des muscles qui transmettent l'état d'étirement des muscles squelettiques au système nerveux central. Ce feed-back protège les muscles d'un étirement excessif, coordonne la contraction des groupes musculaires et contrôle le développement osseux. On suppose que des informations mal transmises provoquent un mauvais développement du squelette. Cette étude vise à comprendre la base moléculaire des défauts du squelette chez ces patients, une étape importante pour le développement de thérapies pour les patients atteints de myopathie congénitale due à une mutation dans RYR1.

---

DIRECTION DE PROJET:  
PROFS. SUSAN TREVES ET  
FRANCESCO ZORZATO

LIEU: HÔPITAL UNIVERSITAIRE DE BÂLE

---

COÛT GLOBAL 2022 – 2023: CHF 207'173.--  
COÛTS DU PROJET EN 2023: CHF 104'997.--



PROJET « JACONI » . BOURSE PAUL PETTAVINO

## Cellules souches myogéniques immunoprivilégiées et immortelles pour la thérapie génique de la dystrophie musculaire

Dans ce projet, les obstacles connus dans la perspective d'une thérapie efficace par cellules souches pour les patients atteints de dystrophie musculaire de Duchenne sont contournés par de nouvelles technologies. La prolifération limitée de cellules humaines adultes *in vitro* est améliorée grâce à un nouveau milieu de culture. Le faible taux de transplantation est surmonté par la sélection de molécules sécrétées qui migrent naturellement vers les noyaux cellulaires voisins, ce qui est particulièrement possible dans les fibres musculaires. Les cellules sont ainsi modifiées de manière à être acceptées immunologiquement par différents patients, ce qui évite la nécessité d'une immunosuppression. De plus, les cellules souches génétiquement modifiées contiennent de petites molécules qui excisent sur place les défauts génétiques les plus fréquents (exon skipping) et permettent ainsi la production d'une dystrophine presque complète chez environ 60% des patients. Les connaissances acquises dans le cadre de ce projet pourraient considérablement améliorer l'efficacité et réduire le coût du traitement par cellules souches de la dystrophie musculaire de Duchenne.

---

DIRECTION DE PROJET: DR MARISA JACONI  
LIEU: UNIVERSITÉ DE GENÈVE

---

COÛT GLOBAL 2022 – 2023: CHF 230'040.--  
COÛTS DU PROJET EN 2023: CHF 116'870.--

## PROJET « CARRERAS »

## Nouvelle cible thérapeutique pour la myopathie avec agrégats tubulaires

La contraction des muscles squelettiques active un influx calcique transmis par les protéines STIM1 et Orai1. Des mutations de STIM1 et Orai1 sont associées à une maladie rare, la myopathie à agrégats tubulaire (TAM), causée par des élévations anormales de calcium dans les muscles. Nous avons récemment identifié qu'une modification lipidique liée avec des molécules lipidiques (S-acylation) augmente l'activité des canaux Orai1. Nous souhaitons établir le rôle de ce nouveau mode de régulation dans la contraction musculaire et valider son ciblage thérapeutique pour corriger les déséquilibres calciques causant la TAM.

---

DIRECTION DE PROJET: DR AMADO CARRERAS  
LIEU: UNIVERSITÉ DE GENÈVE

---

COÛT GLOBAL 2022 – 2023: CHF 141'481.--  
COÛTS DU PROJET EN 2023: CHF 71'441.--

## OBJECTIF 3

## L'EXTENSION DE L'INFRASTRUCTURE MÉDICALE

Les deux projets suivants sont gérés et financés en collaboration avec les organisations de parents Schweizerischen Muskelgesellschaft, Association Suisse Romande Intervenant contre les Maladies neuro-Musculaires et Associazione Malattie Genetiche Rare.

## PROJET « CARE-NMD-CH »

## La prise en charge des patients dans les centres Myosuisse

Le projet Care-NMD-CH étudie la prise en charge des patients neuromusculaires dans les 7 centres Myosuisse. Après une enquête sur les besoins des patients, de leurs proches et des équipes soignantes, et après l'élaboration d'un concept pour une prise en charge optimale, huit care-managers seront introduits en cours de phase C dans les centres et recevront une formation spécifique, basée sur évidences et focalisée sur la famille. La FSRMM participe aux frais de formation.

---

DIRECTION DE PROJET:  
PROF. VERONIKA WALDBOTH  
LIEU: ZÜRCHER HOCHSCHULE  
ANGEWANDTE WISSENSCHAFTEN

---

DURÉE DU PROJET: 2020 – 2025  
CONTRIBUTION DE LA FSRMM: CHF 15'660.--

**PROJET « REGISTRE DES PATIENTS »****Saisie de données nationales sur les patients**

Le registre suisse des maladies neuromusculaires (Swiss-Reg-NMD) sert à la saisie de données relatives à chaque patient pour la recherche et le développement de protocoles thérapeutiques; ce registre national fait partie intégrante d'un registre international. Ainsi, les patients peuvent être informés de manière ciblée sur les études cliniques et, si les critères sont remplis, ils peuvent participer à l'étude. Les données du registre de patients permettent en plus le recensement des succès thérapeutiques, des mutations génétiques, des standards de soins et l'étude du déroulement naturel de la maladie. Le financement du registre pour les maladies musculaires, contrairement au registre suisse des maladies rares, n'est pas pris en charge par la Confédération et dépend toujours de dons et de contributions de sponsors.

---

DIRECTION DE PROJET: SWISS-REG-NMD  
LIEU: HÔPITAL DE L'ILE, BERNE

---

DURÉE DU PROJET: EN COURS, ANNUEL  
CONTRIBUTION DE LA FSRMM 2023:  
CHF 23'000.--



## LE DÉVELOPPEMENT DE MEILLEURS OUTILS DE DIAGNOSTIC

### PROJET « JOURDAIN »

## Diagnostic moléculaire et mécanismes naturels de protection des myopathies mitochondriales

Les myopathies mitochondriales sont un groupe hétérogène de maladie génétiques pour lesquelles il n'existe aucun remède. Ces pathologies sont pourtant parmi les plus fréquentes dans le groupe des maladies rares, et sont associées à des symptômes sévères, telles que la faiblesse musculaire, l'atrophie et la paralysie. Une limitation majeure pour le traitement des myopathies mitochondriales vient de leur diagnostic difficile à réaliser en raison de leur hétérogénéité et de la connaissance partielle que nous avons des mitochondries, souvent appelées « centrales énergétiques des cellules », dont les dysfonctionnements sont à la base de ces pathologies. Ce projet propose de découvrir les gènes responsables des maladie mitochondriales, ainsi que les mécanismes qui permettent aux cellules musculaires atteintes par ces maladies de survivre. Ces découvertes permettront d'améliorer le diagnostic des maladies mitochondriales et pourront être exploitées à des fins thérapeutiques.

---

DIRECTION DE PROJET: DR ALEXIS JOURDAIN  
LIEU: UNIVERSITÉ DE LAUSANNE

---

COÛT GLOBAL 2022 – 2024: CHF 225'800.--  
COÛTS DU PROJET EN 2023: CHF 78'400.--

### CE QUE NOS RECHERCHES ONT DÉMONTRÉ:

Grâce au registre suisse de la myopathie de LAMA2, nous pouvons désormais recueillir des informations sur l'évolution naturelle de la maladie et identifier les meilleurs outils pour mesurer l'impact des nouveaux traitements dans les essais cliniques.

FSRMM BOURSE 2018: CORNELIA ENZMANN / ANDREA KLEIN

## LE SOUTIEN APPORTÉ AUX ÉTUDES PILOTES ET AUX ESSAIS CLINIQUES



OBJECTIF 5

### PROJET « SEAL THERAPEUTICS »

## Une nouvelle approche thérapeutique pour la LAMA2-MD

La dystrophie musculaire LAMA2 (LAMA2-MD) est une maladie musculaire rare, souvent grave et incurable, qui se manifeste souvent chez les enfants. Une mutation du gène LAMA2 a été identifiée comme étant la cause de cette maladie LAMA2-MD. Au cours des deux dernières décennies, le professeur Markus Rüegg et son équipe du Biocentre de l'Université de Bâle ont développé les bases d'une nouvelle thérapie génique prometteuse : Au moyen de vecteurs génétiques viraux, deux fragments de protéines modifiés sont introduits pour stabiliser la structure labile des cellules musculaires et remplacer fonctionnellement la protéine laminine alpha-2 qui fait défaut dans cette dystrophie musculaire. La FSRMM a soutenu l'élaboration de ces bases pendant de nombreuses années avec plusieurs contributions de recherche importantes. Les tests expérimentaux de cette approche thérapeutique sont bien avancés dans des modèles animaux. Afin de préparer la technologie au développement clinique, l'équipe du professeur Rüegg a fondé la société SEAL Therapeutics AG et s'est assurée, avec le soutien de l'Université de Bâle, du savoir-faire et des droits de licence déjà existants. La start-up vise un partenariat avec une entreprise pharmaceutique disposant de l'expérience technique, réglementaire et clinique nécessaire. La FSRMM participe au capital en tant qu'actionnaire afin d'assurer les liquidités nécessaires à la première phase de développement.

---

DIRECTION DE PROJET: SEAL THERAPEUTICS AG  
LIEU: UNIVERSITÉ DE BÂLE

PARTICIPATION FSRMM: CHF 1'000'000.--

Le « President's Award for the best fundamental work » de la World Muscle Society, récompensant notre travail pour la LAMA2-MD, est une reconnaissance dont nous sommes fiers !

DR JUDITH REINHARD, CO-FONDATRICE ET CHIEF SCIENTIFIC OFFICER SEAL THERAPEUTICS

## LE DÉVELOPPEMENT DES ÉCHANGES ET DES COLLABORATIONS

### PROJET « ATELIERS ENMC »

## Encourager la recherche lors d'ateliers traitant de thèmes spécifiques

L'European Neuromuscular Center (ENMC) est une organisation dont le siège est en Hollande. Ce centre a été créé à l'initiative d'organismes de représentation des patients avec l'objectif de promouvoir la recherche sur les myopathies. Le principe de l'ENMC est unique et rencontre un plein succès: des chercheurs ou médecins, qui souhaitent évoquer avec leurs collègues un thème spécifique aux patients ou à la recherche, formulent une demande en vue de nancer un atelier. Un Comité scientifique évalue les demandes présentées chaque semestre et en sélectionne environ 8 par année. Les ateliers autorisés sont ensuite intégralement organisés et nancés par l'ENMC. L'ENMC accorde une grande importance à la participation des personnes concernées à chaque atelier, afin que leurs besoins soient pris en compte dans la recherche et le développement, et que les résultats et les nouvelles soient également diffusés au niveau local. En outre, l'ENMC a lancé deux programmes pour soutenir la nouvelle génération : le Early Career Programme permet aux jeunes chercheurs et cliniciens de participer à des ateliers qui les intéressent et d'élargir leur réseau. Le programme de mentorat offre aux futurs leaders un renforcement sur mesure de leurs propres capacités par des professionnels bénévoles et établis. L'ENMC finance les ateliers et les programmes grâce aux cotisations des membres et au sponsoring.

---

DIRECTION DE PROJET: ENMC  
LIEU: BAAR, HOLLANDE

---

DURÉE DU PROJET: EN COURS, ANNUEL  
CONTRIBUTION DE LA FSRMM EN 2023:  
33 000 EUR



## PROJET « SWISS MEETING ON MUSCLE RESEARCH »

# Conférence bisannuelle suisse des chercheurs en myologie

Les échanges scientifiques enrichissent la recherche et sont une condition du progrès. La création d'une plate-forme d'échanges appropriée constitue pour la FSRMM une priorité majeure afin de renforcer la qualité des projets bénéficiant d'un soutien et d'assurer une étroite collaboration entre les chercheurs en Suisse. Depuis 1994, la FSRMM organise tous les deux ans une conférence réunissant les chercheurs en myologie en Suisse et supporte les coûts d'hébergement et de nourriture de tous les participants. A l'heure actuelle la conférence dure 3 jours et rassemble environ 70 chercheurs. La prochaine réunion aura lieu en décembre 2023.

DIRECTION DE PROJET: FSRMM  
LIEU: MAGGLINGEN

COÛTS DU PROJET EN 2023: CHF 28'000.--



# POLYMYALGIE RHUMATISMALE

Depuis 2019, la FSRMM s'engage également pour la promotion de la recherche suisse sur la polymyalgie rhumatismale, une maladie rhumatismale, qui provoque des douleurs dans les épaules et le bassin et des symptômes pseudo-grippaux. Elle touche généralement les adultes âgés de plus de 65 ans. À l'heure actuelle, cette pathologie est traitée par la cortisone, mais dans certains cas, elle peut évoluer vers une artérite à cellules géantes plus problématique. En raison de l'héritage du Dr Sven Widgren, la FSRMM encourage les projets de recherche en Suisse, qui visent à mieux comprendre la maladie et à améliorer les moyens diagnostiques et thérapeutiques. L'évaluation professionnelle des demandes de projet est réalisée par la Vasculitis Foundation, USA, à laquelle nous exprimons tous nos remerciements.



**PROJET « DAIKELER »**

## **Traitements individuels pour les patients atteints de polymyalgie rhumatismale nouvellement diagnostiquée**

Le traitement de la polymyalgie rhumatismale reste basé sur le stéroïde prednisone. Cependant, la dose de stéroïde et la durée nécessaire au traitement varient considérablement d'un patient à l'autre. Le projet 2022 – 2023 vise à identifier des marqueurs cliniques et biologiques de cette variabilité. Dans le cadre du Swiss Clinical Quality Management for Rheumatic Diseases (SCQM), des échantillons de sang et d'urine sont prélevés au moment du diagnostic et pendant le suivi afin d'étudier la réponse individuelle aux stéroïdes. Des prédictions d'une mauvaise réponse aux stéroïdes permettraient d'adapter le traitement et d'éviter ainsi les effets secondaires indésirables. En outre, le projet 2023 – 2024 est basé sur l'utilisation de l'IRM chez les patients nouvellement diagnostiqués pour détecter la présence subclinique d'une artérite à cellules géantes, une inflammation des vaisseaux sanguins moyens et gros. Cette co-maladie, souvent non diagnostiquée mais possible, pourrait influencer le traitement à base de stéroïdes. Les résultats de ces études permettront d'adapter individuellement le traitement de cette maladie rhumatismale très répandue.

---

DIRECTION DE PROJET:  
PROF. THOMAS DAIKELER  
LIEU: HÔPITAL UNIVERSITAIRE DE BÂLE

---

COÛT GLOBAL 2022 – 2024: CHF 232'000.--  
COÛTS DU PROJET EN 2023: CHF 116'000.--

# PARTENAIRES + DONATEURS



Paul Pettavino Fellowship



TRITAN FOUNDATION



Gertrude von Meissner-Stiftung,  
in Erinnerung an Annette und Clas Richter, Basel  
David Bruderer Stiftung, Uitikon

Nous remercions nos partenaires et donateurs ainsi que les autres fondations  
et les donateurs privés qui ne souhaitent pas être expressément mentionnés ici.

## DONS

**Vous pouvez faire parvenir vos dons directement sur les comptes  
de la Fondation ci-dessous:**

Compte bancaire: IBAN N° CH58 0076 9016 4217 0089 6

- Les bulletins de versement peuvent être commandés  
auprès du secrétariat (adresse voir dernière page)
- Les dons jusqu'à 500 CHF peuvent être effectués en ligne à l'adresse  
[www.fsrmm.ch](http://www.fsrmm.ch)



Vos soutiens et dons à la Fondation donnent droit à des déductions d'impôts selon  
les modalités prévues par la réglementation fiscale.

# CHIFFRES + FAITS

1987 – 2023



# 196

## PROJETS

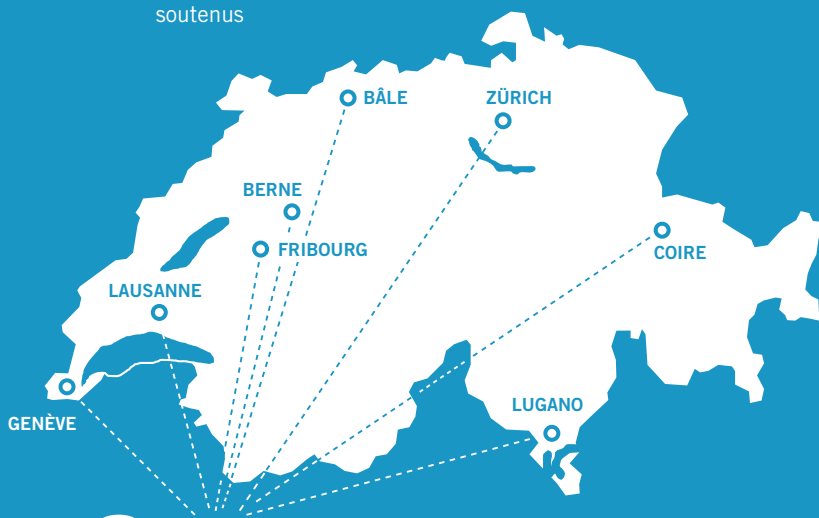
soutenus



# 43

## ATELIERS + WORKSHOPS

soutenus ou entièrement  
financés



# 8



## UNIVERSITÉS + HOPITAUX

soutenus dans leurs  
projets de recherche



# 32

## MIO. CHF

investis dans la recherche

# CONTACTS & AUTRES INFORMATIONS

## **FONDATION SUISSE DE RECHERCHE SUR LES MALADIES MUSCULAIRES (FSRMM)**

Chemin des Saules 4B . CH-2013 Colombier

[www.fsrmm.ch](http://www.fsrmm.ch)

Tel. 078 629 63 92 . [info@fsrmm.ch](mailto:info@fsrmm.ch)

## **MEMBRES DU CONSEIL DE LA FONDATION**

Alain Pfulg, av., Président, Berne

Prof. Markus A. Rüegg, Vice-président, Riehen

Didier Berberat, av., Le Chaux-de-Fonds

Christine de Kalbermatten, Sion

Dr Nicole Gusset, Heimberg

Hanspeter Hagnauer, Häfelfingen

Prof. Denis Monard, Füllinsdorf

Paola Ricci, Luins

Prof. Sandro Rusconi, Arosio

Sacha Stegmann, Brugg

Anna Maria Sury, Muralto

Daniel Wiedmer, Attalens

Dominique Wunderle, Apples

## **MEMBRES DU CONSEIL SCIENTIFIQUE**

Prof. Markus A. Rüegg, Président, Université de Bâle

Prof. Matthias Chiquet, Université de Berne

Prof. Denis Jambaudon, Université de Genève

Prof. Bernhard Wehrle-Haller, Université de Genève

Prof. Dr med. Eliane Roulet-Perez, Université de Lausanne

## **PRÉSIDENT HONORAIRE ET MEMBRE FONDATEUR**

Dr h.c. Jacques Rognon, Colombier

## **IMPRESSUM:**

Photographie: Vera Markus

Conception & Design: Barbara Kuberczyk Kommunikationsdesign

Typographie: Grafisches Service-Zentrum, Wohn- und Bürozentrum für Körperbehinderte, Reinach