

*Schweiz. Stiftung für die Erforschung der Muskelkrankheiten
Fondation suisse de recherche sur les maladies musculaires
Fondazione svizzera per la ricerca sulle malattie muscolari*



Jahresbericht

Rapport annuel

2005

Rapporto annuo

www.fsrmm.ch

SOMMAIRE

PAGE

Avant-propos, Vorwort, Premessa	2–4
Organes du Conseil de la fondation	5
Organes du Conseil scientifique et buts de la fondation	6
Rapport du Conseil scientifique	7–10
Bericht des wissenschaftlichen Rates	10–13
Rapporto del Consiglio Scientifico	13–16
Rapport des boursiers	16–24
• Prof. Luca Borradori, Département Neurosciences, Uni Genève	16–21
• Prof. Ueli Aebi – PD Sergei V. Strelkov, Biozentrum, Uni Basel	21–24
AFM - De nouvelles ressources pour régénérer les muscles	24–27
Le 20ème anniversaire de la Fondation	27–29
Santhera Pharmaceuticals : Jahresbericht 2005	30–32
Projet Orpha-net	33
Engagements financiers de la Fondation	34–35
A. Liste des bourses allouées	36–37
B. Soutien financier à «European Neuro-Muscular Centre»	37
C. Soutien à la Postformation	38
D. Soutien financier à des conférences	38
Jahresrechnung 2005	39
Commentaires financiers	40
Bericht der Revisionsstelle	41
Téléthon 2005	42–46
Nouvelles des associations (ASRIM, SGMK, ENMC)	47–53
ASRIM	47–49
SGMK	50–51
ENMC	52–53
Membri sostenitori, Gönner, Membres bienfaiteurs	54–56

Nous remercions Jean-François de nous avoir fourni la photographie de la page de couverture.

FONDATION SUISSE DE RECHERCHE SUR LES MALADIES MUSCULAIRES (FSRMM)

Secrétariat	Tél. 032 842.47.49 Fax 032 842.47.38 ch. des Jordils 4 2016 Cortaillod	Président Dr. Jacques Rognon Tél. 032 842.47.26
E-Mail	info@fsrmm.ch philippe.rognon@fsrmm.ch	E-Mail jacques.rognon@fsrmm.ch
N° CCP	30 -13114-3	
Internet :	www.fsrmm.ch	

Avant-Propos



J'ai le plaisir de vous présenter le 20ème rapport annuel de notre Fondation. Je me concentre sur les trois points suivants :

Les 20 ans de la Fondation
La recherche et les essais cliniques
Le site Orphanet

Le 15 juin, la Fondation Suisse de Recherche sur les Maladies Musculaires a fêté ses 20 ans d'existence à la Cité universitaire de Neuchâtel devant un parterre relevé de représentants du monde scientifique, économique et politique. Les prestations scientifiques et musicales furent d'un très haut niveau. M. Charles Kleiber, Secrétaire d'Etat, et M. Cléménçon, représentant l'Etat de Neuchâtel, ont souligné l'efficacité et la motivation des personnes conduisant la Fondation.

En 2006, nous allons soutenir 13 groupes de recherche pour un montant de l'ordre de 1,2 millions de francs. A fin 2005, les engagements financiers totaux de notre Fondation depuis sa création se montaient à 15 millions de francs. Il est réjouissant de constater que les essais cliniques se multiplient et que la société SANTHERA que nous soutenons y participe.

Les nombreuses maladies rares ou orphelines, dont les myopathies font partie, doivent toujours se battre pour se faire mieux connaître. Sous l'impulsion de la France, l'Europe a développé le site **Orphanet** (www.orpha.net) qui est un puissant serveur d'informations destinées au corps médical, aux patients et au public. La Suisse participe au développement de ce site et la Fondation Telethon a financé les travaux pendant deux ans. Malheureusement, le financement à long terme d'Orphanet n'est pas encore assuré (voir article p. 31).

Je ne saurais conclure cet avant-propos sans adresser mes sincères remerciements à nos généreux donateurs, aux membres des deux Conseils de notre Fondation et aux chercheurs en qui sont placés tous nos espoirs.

Juin 2006

Le président
Dr Jacques Rognon

Vorwort

Es freut mich, Ihnen den 20. Jahresbericht unserer Stiftung unterbreiten zu dürfen.

Ich konzentriere mich auf die folgenden drei Punkte:

Die 20 Jahre der Stiftung Die Forschung und die klinischen Versuche Die Internetseite Orphanet

Am 15. Juni feierte die Schweizerische Stiftung für die Erforschung der Muskelkrankheiten ihr 20-jähriges Bestehen in der Aula der Universität Neuchâtel vor einer Ansammlung von Vertretern aus der Welt der Wissenschaft, Wirtschaft und Politik. Die wissenschaftlichen und musikalischen Vorträge waren von einem sehr hohen Niveau geprägt. Herr Charles Kleiber, Staatssekretär und Herr Clémenton, Vertreter des Kantons Neuchâtel, unterstrichen die Wirkungskraft und Motivation der Personen, welche die Stiftung leiten.

Im Jahre 2006 werden wir 13 Forschungsgruppen in der Höhe von ungefähr 1,2 Millionen Franken unterstützen. Ende 2005, beliefen sich die von der Stiftung eingegangenen gesamten finanziellen Verpflichtungen seit ihrer Gründung auf Franken 15 Millionen. Es ist erfreulich feststellen zu können, dass sich die klinischen Versuche vervielfachen und dass die von uns unterstützte Gesellschaft SANTHERA daran teilnimmt.

Die zahlreichen seltenen oder einmaligen Krankheiten, welche die Myopathie einschliessen, müssen sich ständig bemühen um sich besser bekannt zu machen. Unter Anregung Frankreichs, hat Europa den Hauptserver **Orphanet** (www.orpha.net) entwickelt, welcher eine wertvolle Quelle von Informationen für Aerzte, Patienten und das Publikum darstellt. Die Schweiz nimmt an der Entwicklung dieser Homepage teil und die Telethon-Stiftung hat die Arbeiten während zwei Jahren finanziert. Leider ist die langfristige Finanzierung der Orphanet noch nicht gesichert (siehe Artikel Seite 31).

Ich möchte dieses Vorwort nicht abschliessen ohne den grosszügigen Spendern, den Mitgliedern beider Verwaltungsräte der Stiftung und unseren Forschern ausgiebig zu danken. Auf die letzteren setzen wir alle unsere Hoffnungen.

Juni 2006

Der Präsident
Dr. Jacques Rognon

Premessa

Ho il piacere di presentarVi il 20imo rapporto annuale della nostra Fondazione.

Hanno caratterizzato in particolare questo esercizio i seguenti eventi:

I 20 anni della Fondazione La ricerca e le prove cliniche Il sito Orphanet

Il 15 giugno, la Fondazione svizzera sulle malattie muscolari ha festeggiato i suoi 20 anni alla Città universitaria di Neuchâtel in presenza di rappresentanti del mondo scientifico, economico e politico. Le presentazioni scientifiche e gli intermezzi musicali furono di ottima qualità. Charles Kleiber, Segretario di Stato, e il signor Clémenton, rappresentante dello Stato di Neuchâtel, hanno sottolineato l'efficienza e la motivazione delle persone che dirigono la Fondazione.

Nel 2006 saranno sostenuti 13 gruppi di ricerca per un importo di 1,2 milioni di franchi, importo leggermente superiore a quello dell'anno scorso. A fine 2005 il totale degli investimenti della nostra Fondazione, dalla sua creazione, supera i 15 milioni di franchi. E soddisfacente poter notare che le prove cliniche si moltiplicano e che la società SANTHERA che sosteniamo vi partecipa.

Le numerose malattie rare od orfane, tra le quali la miopia, debbono sempre lottare per farsi conoscere meglio. Sotto l'impulso della Francia, l'Europa ha sviluppato il sito **Orphanet** (www.orpha.net) che è un eccellente sito internet d'informazioni destinate al corpo medico, ai pazienti ed al pubblico. La Svizzera partecipa allo sviluppo di questo sito e la Fondazione Telethon ha finanziato i lavori durante due anni. Purtroppo il finanziamento a lungo termine di **Orphanet** non è ancora assicurato. (vedi articolo p. 31).

Non potrei concludere questa premessa senza ringraziare sentitamente i nostri generosi donatori, i membri dei due consigli della nostra Fondazione ed i ricercatori nei quali abbiamo posto tutte le nostre speranze.

Giugno 2006

Il presidente
Dott. Jacques Rognon

Organes et buts

Stiftungsrat ● Conseil de fondation ● Consiglio di Fondazione

Président	M.	Jacques Rognon , Dr ès sciences techniques EPFL Ancien administrateur d'EOS Holding, Cortaillod/NE
Vice-président	M.	Charles Bader , Prof. à l'Université de Genève, vice-doyen de la Faculté de médecine, Genève
Mitglieder Membre Membri	Mme	Chantal Balet-Emerly , membre de la Direction d'Economie suisse, Genève
	Hr.	Anton Corti , ehem. Direktor, Bank Coop, Basel
	M.	Emmanuel Dubochet , Président Association suisse romande et italienne contre la myopathie, Lausanne
	Hr.	Hans Eppenberger , ehem. Prof. Dr., Institut für Zellbiologie, ETH, Zürich
	Sig.	Stefano Ghiringhelli , prof.dott.,avvocato et notaio, Bellinzona
	Hr.	Dr. Ueli Augsburger , ehem. Regierungsrat, Bern
	M.	Jean Guinand , anc. conseiller d'Etat et anc.conseiller national, Neuchâtel
	M.	Denis Monard , Prof. Dr Président du Conseil scientifique, Bâle
	Hr.	Hansjakob Müller , Prof. Dr. med., Leiter der Abt. für med. Genetik, Kinderklinik u. Poliklinik, UKBB, Basel
	Mme	Paola Ricci , membre de la Direction et comité exécutif de Serono, Genève.
	Frau	Alice Schaerrer-Baumann , Regierungsrätin, Sanitätsdirektion, Herisau
	Sign.	Anna Maria Sury , Déléguée Telethon Tessin, Muralto
	Hr.	Hans Thalmann , Dr. Präsident der Schweiz. Gesellschaft für Muskelkranke, Zürich
	Hr.	Alexander J.-B. Zehnder , Prof. Dr, Präsident ETH-Rat, ETH Zentrum, Zürich

Président	M.	Denis Monard , Prof. Dr, Friedrich Miescher-Institut, Basel
Membres Mitglieder	Mme	Eliane Roulet-Perez , Dr méd., PD, Service de neuropédiatrie, CHUV, Lausanne
	Hr.	Christian Hess , Prof., Dr. med., Direktor der Neurologischen Universitätsklinik, Inselspital Bern
	M.	Theodor Landis , Prof., Dr méd., Clinique de neurologie Hôpital cantonal universitaire, Genève
	Hr.	Ueli Suter , Prof. Dr méd., Institut für Zellbiologie ETHZ, Zürich

Zwecke der Stiftung

Die Stiftung befasst sich mit den wissenschaftlichen Aspekten der Muskelkrankheiten (Myopathien) von Kindern und Erwachsenen.

Die Stiftung bezweckt die Förderung der wissenschaftlichen Forschung auf dem Gebiet der Muskelkrankheiten in der Schweiz. Dies erfolgt in erster Linie durch Gewährung von Stipendien an aktiv tätige Forscher, in zweiter Linie durch andere materielle Förderung wissenschaftlicher Tätigkeiten.

Die Stiftung unterstützt die Ziele der Stiftergesellschaften und ist bestrebt, ihre Anstrengungen mit ausländischen Organisationen, die denselben Zweck verfolgen, zu koordinieren.

Buts de la Fondation

La Fondation s'occupe des aspects scientifiques des maladies musculaires (myopathies) des enfants et des adultes.

La Fondation a pour but de promouvoir en Suisse la recherche scientifique sur les maladies musculaires. A cette fin, elle décernera en premier lieu des bourses à des chercheurs travaillant dans ce domaine. Elle pourra, en second lieu, encourager matériellement les activités scientifiques par d'autres moyens appropriés.

La Fondation soutient les buts poursuivis par les associations fondatrices et coordonne ses efforts avec ceux d'organismes étrangers poursuivant le même but.

Rapport du Conseil scientifique



Suite à l'appel d'offres paru dans le périodique Nature, dans le bulletin de l'Union Suisse des Sociétés de Biologie Expérimentale et dans le Journal Suisse de Médecine, 18 projets ont été soumis à l'évaluation du Conseil Scientifique. Préalablement à leur séance annuelle du 18 octobre 2005 à Neuchâtel, les membres du Conseil ont établi une liste de priorité individuelle basée sur l'originalité, la qualité scientifique, la faisabilité, la relevance pour la Fondation et la relevance clinique.

La mise en commun de ces opinions a clairement désigné les meilleurs projets. Toutes les requêtes ont cependant été réévaluées dans le détail lors de la séance pour finaliser une liste de priorité qui a été soumise au Conseil de Fondation. Sur cette base, ce dernier a décidé d'accorder les bourses suivantes :

- 1. Le financement d'un jeune chercheur (postdoctorant) pendant deux ans dans le laboratoire du Prof. Markus Rüegg du département de pharmacologie/neurobiologie du Biocentre de l'Université de Bâle.** Le projet vise à déterminer le rôle des protéines du type TOR qui forment des complexes intracellulaires avec d'autres protéines. La formation de ces complexes est entre autres sous le contrôle du facteur de croissance stimulant les récepteurs de l'insuline et qui cause une hypertrophie musculaire. Selon le type de protéine TOR inclu dans ces complexes qui fonctionnent comme des machines intracellulaires, la cellule peut soit proliférer, soit augmenter de volume. La dissection et la compréhension de ces mécanismes peut ouvrir de nouvelles voies pour contrecarrer l'atrophie musculaire en stimulant spécifiquement les voies métaboliques qui stimulent l'hypertrophie cellulaire. Des résultats prometteurs ayant été obtenus en étudiant des cellules en cultures, il devient nécessaire d'évaluer l'importance de ces voies métaboliques pour des souris chez lesquelles l'expression de certaines des protéines formant ces complexes a été génétiquement modifiée.
- 2. Le soutien d'un doctorant pendant trois ans dans le laboratoire du Dr. Bernhard Wehrle du département de Physiologie cellulaire du Centre Médical Universitaire de l'Université de Genève.** Ces chercheurs ont identifié des protéines membranaires du type integrin qui influencent l'attachement des myoblastes avec l'environnement extracel-

lulaire. Leur projet consiste à utiliser des méthodes d'imagerie sophistiquées pour étudier dans quelle mesure la localisation des agrégats formés par ces protéines à la surface de la cellule influence la différenciation des myoblastes en myotubes. Ces observations faites en culture de cellules permettront de mieux définir la composition de ces agrégats et d'éventuellement mieux comprendre pourquoi une augmentation de l'expression d'un type spécifique d'intégrin permet une compensation des symptômes musculaires observés chez la souris *mdx*, un mutant spontané souffrant de dystrophie musculaire.

3. **Le financement d'un postdoctorant pendant trois ans dans le laboratoire du Professeur Ernst Niggli du département de Physiologie de l'Université de Berne.** Cette équipe travaille en collaboration avec un groupe aux Etats-Unis pour utiliser des méthodes de biophysique très pointues afin de mesurer les signaux calcium amplifiés par le stress causé par choc osmotique dans les cellules du muscle. Une comparaison avec des cellules dérivées des souris *mdx* mentionnées plus haut, permettra d'évaluer comment et dans quelle mesure la séquestration du calcium intracellulaire contribue à compenser, voir contrôler les effets néfastes du stress cellulaire. Les résultats attendus devraient permettre de définir de nouvelles voies pour protéger le muscle dystrophique qui est particulièrement sensible au challenge.

4. **Le soutien d'un postdoctorant pendant deux ans dans le laboratoire du Dr. Irina Agarkova de l'Institut de Biologie Cellulaire de l'Ecole Polytechnique Fédérale de Zürich.** Le projet vise à étudier certaines protéines qui sont déterminantes pour la structure du muscle. La composition de ces protéines de structure est altérée dans le muscle dystrophique et lors de myopathies cardiaques. Il s'agit de mieux caractériser ces protéines afin de mieux comprendre la nature des altérations qu'elles subissent pendant le développement de la pathologie. Le but final recherché est d'obtenir des outils moléculaires qui permettront des diagnostics plus précis des différents types de maladies musculaires, y compris au niveau du muscle cardiaque.

5. **Le financement d'un doctorant pendant trois ans dans le laboratoire du Dr. Susan Treves du Département d'Anesthésie de l'Hôpital Cantonal Universitaire de Bâle.** L'étude envisagée vise à définir le mode d'action d'une protéine découverte dans le laboratoire. Cette protéine interagit avec d'autres qui contrôlent l'entrée et la disponibilité du calcium à l'intérieur du muscle. Comme le calcium joue un rôle primordial dans la contraction musculaire et comme cette protéine diminue pendant l'atrophie musculaire qui augmente avec l'âge, le but est d'empêcher sa syn-

thèse, premièrement en culture de tissus, puis dans des souris, et d'analyser les propriétés contractiles du muscle en son absence. Cette approche devrait permettre de trouver comment prévenir cette diminution de synthèse ou comment compenser son absence.

6. **Le soutien d'un doctorant pendant deux ans dans le laboratoire du Professeur Urs Ruegg de l'École de Pharmacie de l'Université de Genève** afin d'étudier comment les canaux qui transportent soit le sodium, soit le calcium dans le muscle peuvent influencer la mort cellulaire dans les fibres dystrophiques. L'approche consiste à diminuer ou à augmenter la synthèse de ces canaux ou à modifier leur efficacité pour évaluer les conséquences positives ou négatives sur la survie des cellules dérivées de la souris *mdx*, le mutant spontané déjà mentionné plus haut qui souffre de dystrophie musculaire.

7. **Le financement d'un poste de laborantine pendant une année dans le laboratoire du Dr. Jacques Ménétrety du Département de Chirurgie des Hôpitaux Universitaires de Genève** afin de permettre à cette équipe d'avancer plus rapidement dans l'évaluation des conditions requises pour augmenter l'efficacité de la transplantation de myoblastes, c'est-à-dire de cellules musculaires non différenciées dans le muscle du porc, un tissu très similaire au muscle humain. Une telle mise au point est incontournable pour l'élaboration et l'évaluation de thérapies cellulaires visant à introduire des cellules saines pour compenser les fonctions altérées des muscles malades.

Plusieurs des projets esquissés ci-dessus, ainsi que d'autres déjà soutenus par la Fondation, utilisent la culture de cellules musculaires pour accumuler le plus d'informations possibles sur les mécanismes moléculaires et cellulaires impliqués dans chacune des différentes problématiques. Les connaissances accumulées grâce à la culture de cellules ne sont cependant pas suffisantes. Elles doivent être confirmées au niveau des patients. Il est bien entendu que certaines données cliniques peuvent être analysées directement chez l'homme. Il est cependant tout aussi évident que dans certains cas, des études chez l'animal représente une étape absolument nécessaire. La souris, vu son grand répertoire génétique, s'est avérée l'animal qui offre le plus de possibilités. Par exemple, comme mentionné à plusieurs reprises ci-dessus, il existe même, tout comme chez les humains, des souches de souris où des mutations spontanées (c'est-à-dire des mutations qui ont eu lieu « dans la nature ») ont conduit à des pathologies très similaires à celles détectées chez les patients. Des études basées sur ces modèles ne sont donc pas envisagées pour satisfaire le chercheur mais pour lui permettre de vérifier à quel degré les données obtenues *in vitro* (c'est-à-dire en cultures

de cellules) sont valables *in vivo*. Dans tous les cas, ce type d'expérimentation est strictement contrôlé par la loi en vigueur et les chercheurs doivent soumettre les détails de leur projet aux autorités afin d'obtenir une autorisation qui leur permettra d'effectuer les études au niveau du modèle animal. Les chercheurs sont, dès ce stade, contrôlés très strictement et n'osent utiliser le modèle animal que pour les expériences ayant été spécifiquement autorisées.

Prof. Denis Monard, président

Bericht des wissenschaftlichen Beirates

Aufgrund der Ausschreibungen in der Zeitschrift «Nature», im «Bulletin der Union Schweizerischer Gesellschaften für experimentelle Biologie» und in der «Schweizerischen Medizinischen Wochenschrift» wurden dem wissenschaftlichen Beirat 18 Projekte unterbreitet, welche an der Sitzung vom 18. Oktober 2005 in Neuenburg geprüft wurden. Vorgängig hatten die einzelnen Mitglieder des wissenschaftlichen Beirates jedes Gesuch beurteilt basierend auf dessen Originalität, wissenschaftlichen Qualität, Durchführbarkeit und Relevanz des angegebenen Forschungszieles für die Stiftung und für die Klinik. Alle Projekte wurden dann an der Sitzung nochmals im Detail besprochen und eine definitive Prioritätenliste wurde erstellt. Aufgrund dieser Liste hat der Stiftungsrat entschieden, folgende Projekte zu unterstützen:

- 1. Die Finanzierung eines jungen Wissenschaftlers (Postdoktorand) während 2 Jahren in der Arbeitsgruppe von Prof. Markus Rüegg aus der Abteilung Pharmakologie/Neurobiologie des Biozentrums der Universität Basel.** Dieses Projekt hat zum Ziel die Rolle von Proteinen zu erforschen, welche zusammen mit TOR (einem zentralen Regulator von Zellwachstum) verschiedene intrazelluläre Komplexe bilden können. Die Funktion dieser Komplexe wird unter anderem auch durch Wachstumsfaktoren kontrolliert. Je nachdem, welcher dieser TOR-Komplexe aktiviert wird, wird sich eine Zelle vermehrt teilen oder aber ihr Volumen wird zunehmen. Die Aufklärung der Funktion dieser Proteine könnte neue Wege eröffnen, um Muskelatrophie entgegenzuwirken, indem man spezifisch diejenigen Stoffwechselwege stimuliert, die zu Muskelhypertrophie (also Zunahme des Zellvolumens) führen. Da vielversprechende Resultate bereits in Zellkulturexperimenten erzielt wurden, ist es nun nötig die Bedeutung dieser Stoffwechselwege auch in Mäusen abzuklären. Zu diesem Zweck werden Mäuse verwendet, bei welchen die Expression der einzelnen Komponenten der TOR-Komplexe durch genetische Massnahmen verändert wurde.

- 2. Die Unterstützung eines Doktoranden während 3 Jahren im Labor von Dr. Bernhard Wehrle aus der Abteilung für zelluläre Physiologie des medizinischen Zentrums der Universität Genf.** Seine Arbeitsgruppe hat Membranproteine der Klasse der Integrine genauer untersucht und gefunden, dass diese Moleküle Aggregate an der Zelloberfläche bilden, welche für die Haftung von Vorläuferzellen von Muskelfasern (Myoblasten) an die extrazellulären Umgebung wichtig sind. Um herauszufinden in welchem Mass die Bildung von solchen Protein-Aggregaten die Differenzierung von Myoblasten zu Muskelzellen beeinflusst, werden hoch spezialisierte bildgebende Methoden benutzt, welche erlauben, den zeitlichen Verlauf dieser Differenzierung zu verfolgen.

Die Studie an kultivierten Zellen verspricht auch die Zusammensetzung der durch Integrine gebildeten Aggregate genauer zu bestimmen. Insbesondere wird erhofft, dass diese Studie erklären kann, weshalb eine erhöhte Expression einer bestimmten Art von Integrinen bei *mdx* Mäusen zu einer gewissen Linderung der Krankheitssymptome führt. Aufgrund einer Spontanmutation leiden diese *mdx* Mäuse an einer Muskeldystrophie, die mit der Duchenne Muskeldystrophie vergleichbar ist.
- 3. Die Finanzierung eines Postdoktoranden während 3 Jahren im Labor von Prof. Ernst Niggli am Physiologischen Institut der Universität Bern.** In Zusammenarbeit mit einer Gruppe in den Vereinigten Staaten verwendet diese Gruppe sehr fortgeschrittene biophysikalische Methoden zur Messung der intrazellulären Konzentration von Kalzium, welche durch zellulären Stress in Muskelzellen entsteht. Die entstehenden Kalziumsignale sollen verglichen werden zwischen Muskelzellen, die aus *mdx* Mäusen isoliert wurden mit solchen die aus Wildtyp Mäusen stammen. Das Ziel ist es zu zeigen, ob eine Verminderung dieser Kalziumsignale dazu benutzt werden kann, um die negativen Auswirkungen des zellulären Stresses zu vermindern und so die Muskeldystrophie zu verringern. Da ein dystropher Muskel besonders anfällig auf zellulären Stress ist, könnten diese Resultate also neue Wege zur Behandlung von Muskeldystrophien aufzeigen.
- 4. Die Unterstützung eines Postdoktoranden während 2 Jahren im Labor von Dr. Irina Agarkova am Institut für Zellbiologie der ETH Zürich.** Das Projekt wird sich mit bestimmten Proteinen befassen, die für die Struktur des Muskels wichtig sind. Die Zusammensetzung dieser Strukturproteine ist bei Muskeldystrophien und Krankheiten des Herzens verändert. Es gilt nun diese Proteine besser zu charakterisieren um deren Veränderungen im Verlaufe einer Krankheit besser zu verstehen. Das Endziel dieser Studie besteht darin, molekulare Werkzeuge zu entwickeln,

welche eine bessere Diagnose der verschiedenen Muskel- und Herzkrankheiten ermöglichen.

5. **Die Finanzierung eines Doktoranden während 3 Jahren im Labor von Dr. Susan Treves aus der Abteilung für Anästhesie des Kantonspitals Basel.** Die vorgesehene Studie soll die Wirkungsweise eines in diesem Labor entdeckten Proteins aufklären. Dieses Protein interagiert mit anderen Molekülen, die den Zufluss und die Verfügbarkeit von Kalzium im Muskel regulieren. Die Bildung dieses Proteins nimmt während der im Alter fortschreitenden Muskelatrophie ab. Da Kalzium eine massgebende Rolle bei der Muskelkontraktion spielt, wird in dieser Studie die Bildung dieses Proteins zuerst in Gewebekulturen und später in Mäusen unterbunden und die kontraktile Eigenschaften des Muskels in Abwesenheit des besagten Proteins untersucht. Das Ziel ist es herauszufinden wie die Abnahme des Proteins im Alter verhindert werden kann oder wie sein Verlust kompensiert werden könnte.

6. **Die Unterstützung eines Doktoranden während 3 Jahren im Labor von Prof. Urs Rüegg am Pharmazeutischen Institut der Universität Genf.** In dieser Studie wird untersucht wie Kanäle, die Natrium oder Kalzium transportieren den Zelltod in dystrophen Muskelfasern beeinflussen können. Es soll die Bildung dieser Kanäle vermindert oder erhöht werden oder ihre Leitfähigkeit soll verändert werden. Diese Experimente sollten erlauben, die positiven oder negativen Auswirkungen auf das Überleben von Muskelzellen zu ermitteln, die aus dystrophen *mdx* Mäusen isoliert wurden.

7. **Die Finanzierung einer Laborantenstelle für ein Jahr im Labor von Dr. Jacques Ménétreay aus der chirurgischen Abteilung des Universitätspitals Genf.** Dadurch sollen die Arbeiten für eine effiziente Myoblasten-Transplantation beschleunigt werden. Dabei werden Vorläufer von Muskelzellen (Myoblasten) in Schweinemuskeln, die menschlichen Muskeln sehr ähnlich sind, transplantiert. Eine solche Studie ist essentiell für das Ausarbeiten und Entwickeln von Zelltherapien, bei welchen gesunde Myoblasten in kranke Muskeln transplantiert werden, mit dem Ziel die verloren gegangenen Funktionen wieder herzustellen.

Mehrere der oben zusammengefassten Projekte, sowie andere von der Stiftung unterstützte Studien, verwenden kultivierte Muskelzellen um möglichst viel über die molekularen und zellulären Mechanismen der verschiedenen Muskelkrankheiten zu erfahren. Die mittels solcher Zellkulturen gewonnenen Erkenntnisse sind jedoch nicht immer ausreichend. Sie müssen auch

auf der Ebene der Patienten bestätigt werden. Sehr wohl können einige der in Zellkultur gewonnenen Erkenntnisse direkt am Menschen getestet werden. Es ist jedoch häufig so, dass zuerst Tierexperimente durchgeführt werden müssen. Da die Maus genetisch sehr gut charakterisiert ist, ist sie derzeit wohl das am besten geeignete Tiermodell. Zum Beispiel gibt es bei Mäusen Stämme oder Spontanmutationen (d.h. Mutationen die auf natürliche Weise entstanden), die zu sehr ähnlichen Krankheitsverläufen führen wie beim Menschen. Tiermodellen dienen also nicht der Zufriedenstellung der Wissbegier einiger Wissenschaftler, sondern sie sind unerlässlich, um herauszufinden in welchem Ausmass die in *vitro* (d.h. mittels Zellkultur-Experimenten) erzielten Resultate auf lebende Organismen übertragen werden können. In jedem Fall müssen sich alle Tierexperimente strikte an die gesetzlichen Vorschriften des Tierschutzes halten. Die Forscher müssen ihre Experimente im Detail den Behörden vorlegen und von ihnen genehmigen lassen, bevor sie ihre Studien durchführen können. Auch danach werden die Wissenschaftler streng kontrolliert und dürfen nur diejenigen Experimente durchführen für welche Ihnen eine Erlaubnis erteilt wurde.

Prof. Denis Monard, Präsident

Rapporto del Consiglio scientifico

In risposta all'appello pubblicato nel periodico Nature, nel bollettino dell'Unione delle Società Svizzere di Biologia Sperimentale, e nel Giornale Svizzero di Medicina, 18 richieste sono state sottomesse alla valutazione da parte del Consiglio Scientifico. In preparazione alla loro riunione annuale del 18 ottobre 2005 a Neuchatel, i membri del Consiglio hanno stabilito una lista prioritaria individuale basata sull'originalità, la qualità scientifica, la fattibilità, la rilevanza per la Fondazione, e la rilevanza clinica. Un esame delle varie opinioni ha presto portato all'identificazione dei progetti migliori. Tutte le richieste sono poi state ridiscusse a fondo durante la riunione, onde finalizzare una lista prioritaria. I risultati sono poi stati sottomesi al Consiglio di Fondazione. Basandosi su queste raccomandazioni, il Consiglio di Fondazione ha deciso di accordare le borse seguenti:

1. **Finanziamento di un giovane ricercatore (postdottorando) per due anni nel laboratorio del Prof. Markus Ruegg del Dipartimento di farmacologia/neurobiologia del Biozentrum dell'Università di Basilea.** Il progetto mira a stabilire il ruolo delle proteine di tipo TOR, la cui funzione si esprime tramite la formazione di complessi con altre proteine intracellulari. La formazione di questi complessi è tra l'altro sotto il controllo di fattori di crescita che stimolano il ricettore per l'insulina e che causano una ipertrofia muscolare. In funzione del tipo di proteina TOR inclusa nel

complesso, la cellula può proliferare o aumentare di volume. Una comprensione approfondita di questi meccanismi può aprire nuove vie per combattere l'atrofia muscolare tramite una stimolazione specifica dei processi metabolici che stimolano l'ipertrofia (cioè la crescita) cellulare. Dopo aver ottenuto risultati promettenti usando culture cellulari, sarà poi necessario valutare l'importanza di questi processi metabolici in topi nei quali l'espressione di alcune delle proteine che formano questi complessi è stata modificata geneticamente.

2. **Sostegno di un dottorando per tre anni nel laboratorio del Dr. Bernhard Wehrle del Dipartimento di Fisiologia cellulare del Centro Medico Universitario dell'Università di Ginevra.** Questi ricercatori hanno identificato delle proteine di membrana appartenenti alla famiglia delle integrine che influenzano l'ancoraggio dei mioblasti alla matrice extracellulare. Il loro progetto consiste nell'utilizzare metodi di visualizzazione sofisticati per determinare in quale misura la localizzazione di aggregati formati da queste proteine alla superficie delle cellule possa influenzare la differenziazione di mioblasti per diventare miotubi. Queste osservazioni fatte in culture cellulari permetteranno di meglio definire la composizione di questi aggregati, e quindi di comprendere come l'aumento nell'espressione di una particolare integrina permetta di compensare sintomi muscolari nei topi *mdx*, una mutazione spontanea che causa distrofia muscolare.
3. **Sostegno di un postdottorando durante tre anni nel laboratorio del Prof. Ernst Niggli del dipartimento di Fisiologia dell'Università di Berna.** Questo team collabora con un gruppo negli Stati Uniti per utilizzare metodi di biofisica avanzati onde misurare i segnali del calcio aumentati dallo stress causato da shock osmotico nelle cellule muscolari. Un paragone con i topi *mdx* già menzionati sopra permetterà di valutare come, e in quale misura, la sequestrazione del calcio intracellulare contribuisca a compensare o evitare gli effetti nefasti dello stress cellulare. I risultati anticipati dovrebbero permettere di definire nuove vie protettive del muscolo distrofico, il quale è particolarmente sensibile allo stress.
4. **Finanziamento di un postdottorando durante due anni nel laboratorio del Dr. Irina Agarkova dell'Istituto di Biologia Cellulare del Politecnico Federale di Zurigo.** Il progetto mira a studiare proteine che determinano la struttura muscolare. La composizione di queste proteine strutturali è alterata nel muscolo distrofico e nelle miopatie cardiache. Si tratta di meglio caratterizzare queste proteine al fine di comprenderne meglio le alterazioni durante lo sviluppo della patologia. A più lungo termine, lo scopo è di ottenere gli strumenti molecolari che permetteranno

diagnosi piu' precise dei differenti tipi di malattie muscolari, includendo quelle che colpiscono il muscolo cardiaco.

5. **Finanziamento di un dottorando durante tre anni nel laboratorio del Prof. Susan Treves del Dipartimento di Anestesia dell'Ospedale Cantonale Universitario di Basilea.** Lo studio mira a definire il modo di azione di una proteina scoperta nel laboratorio di questa ricercatrice. Questa proteina interagisce con altre proteine, di cui si sa che controllano l'entrata e la disponibilità del calcio all'interno del muscolo. Dato che il calcio ha un ruolo fondamentale nella contrazione muscolare, e dato che i livelli di questa proteina diminuiscono durante l'atrofia muscolare associata con l'invecchiamento, lo scopo del progetto è di impedirne la sintesi, prima in culture cellulari e poi in topi, e di analizzare la contrattilità muscolare nella sua assenza. A lungo termine, questo approccio dovrebbe permettere di trovare come evitare o compensare riduzioni nella sintesi di questa proteina.

6. **Sostegno di un dottorando durante due anni nel laboratorio del Prof. Urs Rugg della Scuola di Farmacia dell'Università di Ginevra,** per studiare come i canali che trasportano il sodio o il calcio nel muscolo possano influenzare la morte cellulare nelle fibre distrofiche. L'approccio consiste nel diminuire o aumentare la sintesi di questi canali, o a modificarne l'efficienza, e a poi valutare le conseguenze positive o negative sulle cellule derivate dal topo mdx, la mutante spontanea già menzionata sopra che soffre di distrofia muscolare.

7. **Finanziamento di un posto di laborante durante un anno nel laboratorio del Dr. Jacques Ménétrez del Dipartimento di Chirurgia degli Ospedali Universitari di Ginevra,** al fine di permettere a questo team di avanzare piu' rapidamente nella valutazione delle condizioni necessarie per aumentare l'efficacità dei trapianti di mioblasti, vale a dire delle cellule muscolari non differenziate, nel muscolo del maiale, un tessuto molto simile a quello umano. Questo lavoro é indispensabile per lo sviluppo e la valutazione di terapie cellulari miranti a introdurre cellule sane per compensare le funzioni compromesse nei muscoli malati.

Parecchi progetti descritti qua sopra, e diversi altri sostenuti dalla Fondazione nel passato utilizzano le culture di cellule muscolari per accumulare rapidamente il piu' informazioni possibile sui meccanismi molecolari e cellulari implicati in ognuna delle differenti problematiche. Le conoscenze ottenute grazie alle culture cellulari non sono pero' sufficienti. Queste devono essere confermate al livello dei pazienti. Chiaramente, parecchi dati clinici possono essere determinati direttamente nell'uomo. E' pero' altrettanto

chiaro che in certi casi studi sugli animali rappresentano tappe indispensabili. Grazie al suo grande repertorio genetico, il topo si é rivelato essere l'animale dal potenziale maggiore. Per esempio, e come menzionato a parecchie riprese qua sopra, esistono addirittura, come nelle popolazioni umane, linee di topi nelle quali mutazioni spontanee (vale a dire mutazioni che sono avvenute « nella natura ») hanno causato patologie molto simili a quelle notate nei pazienti. Studi basati su questi modelli non riflettono dunque una curiosità dei ricercatori , ma bensì un'opportunità di verificare a qual punto dati ottenuti *in vitro* (vale a dire in culture cellulari) siano validi *in vivo*. Inoltre, questo tipo di sperimentazione è interamente controllato dalla legge in vigore, e i ricercatori devono sottomettere tutti i dettagli del loro progetto alle autorità per ricevere l'autorizzazione di eseguire studi al livello dei modelli animali. Sin da questo stadio iniziale, i ricercatori sono quindi controllati in maniera molto rigorosa, e non usano modelli animali che in quei casi in cui gli studi sono stati specificamente autorizzati.

Prof Denis Monard, presidente



Rapport des boursiers

Nous avons le plaisir de vous présenter un résumé des travaux de 2 boursiers. Il s'agit de:

- **Prof. Luca Borradori, Département des Neurosciences, Clinique de Dermatologie, Université Genève**

L'implication d'un dermatologiste dans un projet de recherche de myologie fondamentale vise à accroître notre compréhension des mécanismes physiologiques régulant l'activité des muscles squelettique et cardiaque.

- **Prof. Ueli Aebi und PD Sergei V. Strelkov
M.E. Müller-Institut für Strukturbiologie, Biozentrum, Universität Basel**

Desminopathien: zum rationalen Verständnis der zugrunde liegenden molekularen Defekte.

L'implication d'un dermatologiste dans un projet de recherche de myologie fondamentale vise à accroître notre compréhension des mécanismes physiologiques régulant l'activité des muscles squelettique et cardiaque



Ceci pourrait de premier abord susciter l'étonnement. Toutefois, au cours des dix dernières années, il est devenu évident qu'il existe des liens étroits entre la dermatologie et la myologie, expliquant l'attrait d'un dermatologue pour certains problèmes de myologie et pour le large spectre des maladies musculaires. En effet, la peau et les muscles squelettiques ne sont pas seulement parmi les organes les plus volumineux de l'organisme humain, mais sont également les tissus les plus fortement sollicités sur le plan mécanique et qui doivent faire face à des stress et traumatismes constants.

Il est par conséquent attendu que les cellules constituant l'épiderme, les kératinocytes, et les myocytes, cellules des muscles striés squelettiques, partagent des molécules indispensables au maintien de leur intégrité.

L'identification et la caractérisation récente de maladies héréditaires s'accompagnant à la fois de manifestations cutanées et de troubles musculaires liés à un défaut génétique impliquant un seul gène reflètent bien cette situation. A titre d'exemple, il existe un groupe de maladies appelé *épidermolyse bulleuse simplexe* caractérisées par le développement d'une fragilité cutanée avec formation de bulles aux zones exposées aux frottements et aux traumatismes (par exemple, aux pieds, genoux, coudes, et mains). Cette maladie peut être compliquée par une *dystrophie musculaire* caractérisée par l'apparition progressive d'une faiblesse musculaire parfois invalidante. Il s'est avéré que, chez ces malades, les manifestations cutanées et musculaires sont dues à des mutations touchant le gène d'une molécule appelée plectine. Son défaut se traduit par une désorganisation du squelette cellulaire des kératinocytes et des myocytes et résulte en une fragilité cellulaire accrue, pouvant conduire le plus souvent jusqu'à la nécrose des cellules. Ce même aspect clinique avec fragilité cutanée et atteinte musculaire est observé dans des souris manipulées génétiquement, chez lesquelles l'expression de la plectine a été inactivée. Cette observation témoigne bien de l'importance de la même molécule dans le maintien de l'intégrité du kératinocyte et des fibres musculaires.

De même, certains malades souffrant d'une forme distincte de *kératodermie héréditaire palmo-plantaire* caractérisée par un épaissement de la peau au niveau des plantes des pieds et des paumes des mains, et des anomalies des cheveux, peuvent également développer une *cardiomyopathies associées à des troubles du rythme cardiaque*, dilatation des ventricules (*syndrome de Carvajal, syndrome Naxos-like*). Les analyses génétiques ont récemment démontré que certains de ces syndromes avec des manifestations cardio-cutanées sont liés à un défaut dans le gène codant pour la desmoplakine, un composant des desmosomes. Ces derniers constituent des complexes d'adhésion assurant la cohésion des cellules de l'épiderme ainsi que des cardiomyocytes. Chez les malades ayant des mutations dans le gène de la desmoplakine, la fonction des desmosomes est perturbée, ce qui aboutit soit à des troubles de la prolifération et de la différenciation cellulaire au niveau de la peau soit à une souffrance des cardiomyocytes avec trouble du rythme cardiaque et insuffisance cardiaque.

Sur la base de ces observations, l'intérêt de mon groupe de recherche au cours des dernières années s'est concentré sur la plectine, la desmoplakine ainsi que sur une protéine appelée BPAG1, dont il existe multiples isoformes. Il s'agit de protéines toutes fortement exprimées au niveau de l'épiderme et dans les cellules musculaires striées squelettiques et/ou cardiaques. Elles appartiennent à une même famille de protéines, les plakines, et comportent de multiples domaines fonctionnels : *un domaine liant l'actine, un domaine liant les filaments intermédiaires, des " spectrin repeats ", et pour certaines un domaine de liaison aux microtubules*

Les plakines ont ainsi la capacité de relier les trois réseaux de filaments du cytosquelette - les filaments intermédiaires, les microfilaments d'actine et les microtubules- entre eux et avec la membrane cellulaire et/ou la membrane nucléaire. Pour ces motifs, elles sont considérées comme des " cytolinkers " très versatiles.

Récemment nous nous sommes intéressé à une nouvelle isoforme de BPAG1, appelé BPAG1-b. Cette protéine dont le poids moléculaire attendu est énorme (830 kDa) est exprimée dans les muscles striés squelettique et cardiaque sur la base d'étude de PCR et de Northern blot (**Figure 1**).

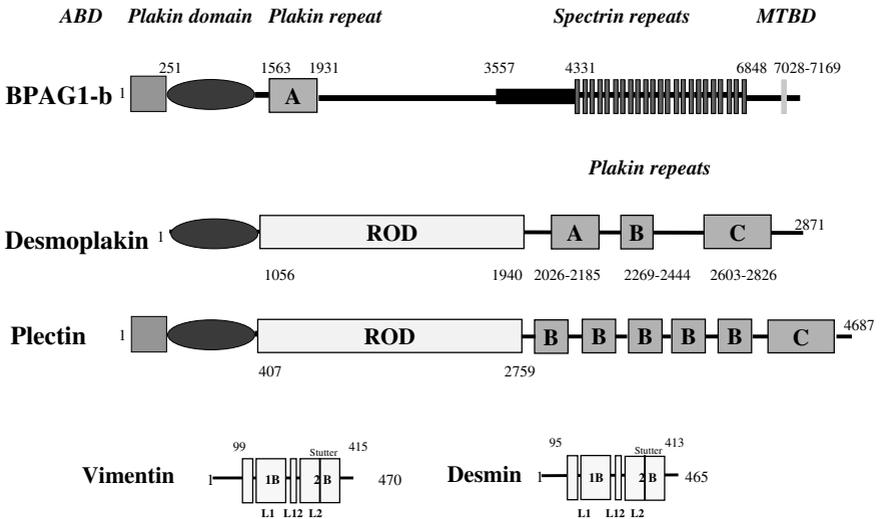


Figure 1. Organisation structurale de la desmoplakine, de la plectine et de BPAG1-b, isoforme de BPAG1. Ces protéines appartenant à la familles des plakines comportent différents domaines fonctionnels : domaine liant l'actine (« actin-binding domain » : ABD), domaine des plakines (« plakin domain »), domaines liants les filaments intermédiaires (« plakin repeats » avec modules A, B ou C), « spectrin repeats » et domaine liant les microtubules (MTBD). L'organisation de la vimentine et de la desmine, protéine formant des filaments intermédiaires spécifiques du muscle, est également présentée.

Cependant, l'analyse de son expression au niveau protéique, de sa distribution cellulaire exacte ainsi que l'identification de ses partenaires et sa fonction exacte restent inconnues. Toutefois, de graves anomalies du système nerveux central et des défauts musculaires ont été rapportés chez l'homme et chez l'animal lorsque le gène de BPAG1 est muté ou inactivé ce qui souligne l'importance de cette protéine dans le maintien de l'intégrité des cellules nerveuses et du muscle strié et dans le développement embryonnaire. Par analogie avec d'autres membres de la famille des plakines exprimées dans les cellules striées, comme la plectine et la desmoplakine, il est très vraisemblable que des défauts congénitaux de BPAG1-b soient à l'origine de certaines maladies neuromusculaires, dont la base moléculaire n'a pas été jusqu'ici précisé. En effet, des mutations spontanées dans le gène de BPAG1 chez la souris sont à la base du phénotype dt (*dystonia musculorum mice*) avec une dégénération nerveuse s'accompagnant d'une dystonie, ataxie, mais aussi une *myopathie primaire*.

De plus, une étude récente indique que la disruption du gène BPAG1 est associée à des troubles du système nerveux avec retard mental, hypotonie musculaire, atrophie oesophagienne chez un enfant. Cette protéine représente ainsi une cible impliquée dans le développement de myopathies et cardiomyopathies congénitales.

Description des objectifs de recherche

Au cours des dernières années, notre but a été celui de comprendre les mécanismes régulant l'interaction de la desmoplakine, de la plectine et de certaines isoformes de BPAG1 avec différents types de filaments intermédiaires : filaments intermédiaires des épithéliums stratifiés de la peau (p. exemple kératines K5/K14), des épithélium simples (Kératine K8/K18) ou du muscle strié comme la desmine. L'objectif est de caractériser les séquences de ces plakines impliquées dans l'association avec les différents types de filaments intermédiaires, de comprendre la régulation de ces interactions (p. exemple effet de la phosphorylation) et enfin de préciser comment les filaments intermédiaires se lient à ces plakines. Vu de l'implication de ces protéines dans les dystrophies musculaires et certaines cardiopathies, il nous a semblé essentiel de comprendre comment des mutations dans ces protéines (par exemple, troncation d'une protéine, présence de mutations aboutissant à des substitutions d'acide aminés) ont un impact sur ces interactions (par exemple, inhibition de l'association, diminution de l'affinité...etc). Enfin, notre projet de recherche actuel vise à identifier la fonction de BPAG1-b dans des tissus musculaires en analysant notamment son profil d'expression dans des tissus sains et atteints de myopathies, et d'identifier ses partenaires pour mieux préciser son rôle dans les cellules du muscle strié.

Méthodologie

Afin de caractériser des interactions protéine-protéine, cartographier les sites impliqués dans les liaisons et préciser la régulation de ces interactions, nous avons choisi une approche faisant appel à une multitude de techniques : système du double-hybride dans les levures (comprenant entre autres des criblages de librairie musculaire), des études d'interaction in-vitro (immuno-absorption, pull down experiments, overlay assays, étude de co-immunoprécipitation), transfections cellulaires ainsi que des expériences d'inhibition d'expression du gène par utilisation de siRNA dans des cellules transfectées. Pour toutes les protéines étudiées, nous disposons d'une multitude de constructions plasmidiques permettant l'expression eukaryotique et prokaryotique des protéines sauvages ou mutées, et l'analyse de leur capacité d'interaction dans le système du double hybride chez la levure.

Intérêt général du projet dans le contexte : applications à la pathologie et à la thérapeutique humaine

La caractérisation des interactions entre les plakines et les filaments intermédiaires et les autres systèmes du cytosquelette ainsi que leur régulation est une étape nécessaire pour comprendre comment des mutations dans ces constituants cellulaires se traduisent par des pathologies fortement invalidantes telles que les myopathies. La taille de BPAG1-b et son organisation structurale en domaines distincts suggèrent que cette protéine est impliquée de manière critique dans de multiples fonctions cellulaires, contribuant à l'orchestration du développement cellulaire et au maintien de la cyto-architecture des cellules musculaires et de leur intégrité. L'élucidation des interactions complexes entre les différents systèmes du cytosquelette (filaments intermédiaires, microfilaments et microtubules) est également d'intérêt général en biologie. Ces systèmes n'ont pas une simple fonction de structure statique, mais sont des éléments très dynamiques servant de support à une multitude de processus biologiques, incluant la différenciation cellulaire, la migration cellulaire, la division cellulaire, la mort cellulaire programmée et la signalisation cellulaire.

Prof. Ueli Aebi und PD Sergei V. Strelkov, Biozentrum, Uni Basel

Desminopathien: zum rationalen Verständnis der zugrunde liegenden molekularen Defekte



Desmin ist ein Muskelprotein, das in physiologischer Umgebung zu 10 Nanometer dicken "Intermediärfilamenten" (IF) polymerisiert. Zusammen mit den Aktinfilamenten (AF) und den Mikrotubuli (MT) bilden die IF das Zytoskelett in den meisten eukaryontischen - und insbesondere menschlichen - Zellen. Im Gegensatz zu Aktin und Tubulin sind die molekularen Bausteine der IF gewebespezifisch. Im Licht- und Elektronenmikroskop erscheinen die muskelspezifischen Desminfilamente kurvenförmig.

Zusammen mit diversen assoziierten Proteinen schützen sie die Muskelzellen während ihrer Kontraktion vor dem mechanischen Stress. Die Desmin-Myopathien - auch Desminopathien genannt - gehören zu den eher spärlich untersuchten und häufig falsch diagnostizierten Muskelkrankheiten. Das primäre klinische Symptom einer Desminopathie ist eine progressive Erschlaffung der Skelett- und/oder Herzmuskeln.

Typischerweise treten die ersten Krankheitssymptome beim Menschen im Alter von 15 bis 20 Jahren auf, wobei die meisten von dieser Krankheit befallenen Patienten schliesslich an einem akuten Herzversagen sterben.

Wie der Name sagt, werden Desminopathien durch Punktmutationen oder Deletionen im Desmin Gen verursacht. Während manche dieser Mutationen vererbt werden, treten andere spontan auf. Aufgrund der rasanten technischen und methodischen Fortschritte in der Diagnostik, hat die Zahl der identifizierten Desminopathie-Mutationen in den letzten 5 Jahren stark zugenommen. Als Folge der primären Läsion im Desmin Gen ist das entsprechende Desmin Protein nicht mehr in der Lage physiologisch intakte - d.h. bezüglich ihrer Struktur und/oder mechanischen Eigenschaften - Desminfilamente zu bilden. Dadurch wird die normale Funktion der Muskelzellen beeinträchtigt, was langsam aber sicher zu einer Myopathie führt. Häufig zeigen die mutierten Desminmoleküle eine starke Tendenz sich zu verklumpen, ein Umstand der im Zytoplasma des kranken Muskelgewebes zu unlöslichen, amyloidartigen Desminaggregaten führt.

Leider gibt es bis heute keine Arzneimittel oder Therapien, die das Fortschreiten dieser in den meisten Fällen tödlich verlaufenden Muskelkrankheiten verlangsamen oder gar aufhalten können. Zusammen mit andern Forschern auf diesem Gebiet sind wir der Meinung, dass eine effektive Heilung der Desminopathien nur durch ein rationales Verständnis des Krankheitsmechanismus, von der molekularen Läsion bis hin zum Symptom und der damit einhergehenden Pathophysiologie, erzielt werden kann. Dazu sind systematische Studien der mutierten Desminmoleküle im Vergleich zum normalen Desmin absolut notwendig. Dabei muss man den Prozess der Desminfilamentbildung sowohl aus den normalen als auch den mutierten molekularen Bausteinen strukturell und funktionell ganz genau verstehen, insbesondere den Effekt der molekularen Läsionen auf die Plastizität der resultierenden Filamente respektive pathologischen Desminaggregate.

Um solche Studien an Desmin als auch andern IF-Proteinen mittels einer möglichst breiten Palette modernster zell-, molekular- sowie struktureller Methoden und Techniken durchführen zu können, haben wir über die letzten Jahre entsprechende Zusammenarbeiten mit Forschungsgruppen im In- und Ausland aufgebaut. Dabei unterhalten wir im Fall von Desmin seit mehreren Jahren eine besonders erfolgreiche Kooperation mit PD Dr. Harald Herrmann am Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ) in Heidelberg. Mit Dr. Herrmann konnten wir bis heute mehr als 20 verschiedene Desminopathie-Mutationen in bezug auf ihre Filamentbildung und -struktur hin untersuchen. Zu diesem Zweck wurden die entsprechenden Desminvarianten in *E. coli* Bakterien exprimiert und Milligramm-Mengen davon biochemisch aufgereinigt. Anschliessend wurde die Filamentbildungsfähigkeit der rekombinanten Proteine sowohl im Elektronenmikroskop als

auch viskosmetrisch analysiert. Ferner haben wir mittels Transfektions-experimenten das Verhalten der mutierten Desmine in kultivierten Zellen beobachtet.

Dabei haben wir festgestellt, dass die verschiedenen Desminopathie-varianten im Reagenzglas oder nach Transfektion in Zellkultur erstaunlich unterschiedliche Phänotypen in bezug auf ihre Filamentbildung zeigten.

Entsprechend konnten wir die 20 untersuchten Desminmutationen in vier Klassen unterteilen [Bär *et al.* (2005) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **102**: 15099-104]. Erstaunlicherweise bilden etwa 40% der untersuchten Desminopathie-mutanten im Reagenzglas morphologisch normale Filamente, wobei diese sowohl verglichen mit "Wildtyp" Desminfilamenten als auch untereinander Unterschiede in ihrer Dicke respektive Masse pro Länge aufwiesen. Ferner haben Steifigkeitsmessungen mit einem Rasterkraftmikroskop [siehe Kreplak *et al.* (2005) *J. Mol. Biol.* **354**: 569-77] ergeben, dass die Desminopathie-filamente sowohl "loser" gepackt als auch mechanisch flexibler als die entsprechenden Wildtypfilamente sind - was auf eine veränderte dreidimensionale Architektur hinweist.

Die Atomstruktur der IF-Proteine im allgemeinen und der mutierten Desmine im speziellen kann nur mittels der Röntgenkristallographie bestimmt werden. Da die Kristallisation der sehr langen, stäbchenförmigen Desminmoleküle kaum möglich ist, haben wir zur Bestimmung ihrer Kristallstruktur eine sogenannte "Divide-and-Conquer" Strategie entwickelt [siehe Strelkov *et al.* (2001) *J. Mol. Biol.* **306**, 771-79]. Dabei werden Desminfragmente, sowohl Wildtyp als auch Desminopathievarianten, in *E. coli* rekombinant exprimiert, biochemisch aufgereinigt und anschliessend für Kristallisationsansätze verwendet. Die dabei erhaltenen Kristalle werden sodann an der Synchrotronstrahlungsquelle am Paul-Scherrer Institut in Villingen untersucht. Wir sind im Moment daran die so erhaltenen Beugungsbilder auszuwerten, wobei erste Atomstrukturen sowohl von Desmin Wildtyp als auch von Desminopathievarianten in Kürze zu erwarten sind.

Dank der koordinierten Verwendung komplementärer experimentellen Methoden sind wir nun erstmals in der Lage, den Effekt diverser Desminopathie-Mutationen auf die Desminfilamentstruktur auf mehreren Niveaus simultan zu evaluieren, von der Atomstruktur einzelner Desminbausteine über *in vitro* rekonstituierte IF bis hin zum Desminzytoskelett in kultivierten Zellen. Dadurch wird die rein "phänomenologische" Korrelation zwischen Myopathien und Desminmutationen zum ersten Mal mit einer detaillierten molekularen Beschreibung der strukturellen und funktionellen Änderungen infolge der Mutation komplementiert. Das ist ein notwendiger erster Schritt hin zum Ziel die pathologischen Effekte von Desminopathie-mutationen rational zu beeinflussen und schliesslich neutralisieren oder kompensieren zu können.

In den Jahren 2005 und 2006 wurden die Ergebnisse unseres Forschungsprojektes in mehreren Artikeln in Fachzeitschriften wie das *Journal of Structural Biology*, die *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*, das *Journal of Molecular Biology* und anderen veröffentlicht sowie an diversen Workshops und Kongressen präsentiert. Dabei war die grosszügige Unterstützung unsereres Projektes durch die *FSRMM* absolut entscheidend für unseren Erfolg – vielen Dank!

AFM – Recherche N° 118, octobre 2005

Françoise Dupuy-Maury

Thérapie Cellulaire

De nouvelles ressources pour régénérer les muscles

Comme le rappelle Laurence Tiennot-Herment, présidente de l'AFM, *«les batailles à mener contre la maladie sont multiples et nécessitent plusieurs armes.»* Parmi elles, la translecture des codons Stop, les ARN antisens et l'interférence ARN pourraient être rangés au rayon des frappes chirurgicales. D'où l'expression «chirurgie du gène» qui les qualifie. Mais au-delà de la sémantique, que se cache-t-il derrière ces termes difficiles à appréhender par les non-initiés ? Schématiquement, ces outils permettent d'intervenir au cœur de la machinerie génétique des cellules, depuis le moment où un gène codant une protéine commence à s'exprimer jusqu'à la production finale de cette protéine. Pourquoi mettre au point ces nouveaux outils et ne pas se contenter, en cas de défaillance d'un gène, d'apporter tout simplement son homologue sain ? *«Bien sûr, pour les maladies génétiques, le principe consistant à suppléer le gène déficient par son homologue sain reste une voie intéressante. Cependant, cette piste présente des limites. Par exemple, l'introduction d'un très grand gène comme celui de la dystrophine est extrêmement complexe. Par ailleurs, lorsque l'on incite une cellule à produire une protéine qu'elle ne connaissait pas avant, on risque d'être confronté à des réactions immunitaires. Enfin, il existe des maladies comme celle de Steinert où cet apport d'un gène sain ne résoudrait pas le problème, puisque le gène muté continuerait à donner des éléments toxiques, relate Serge Braun, directeur scientifique de l'AFM. Inversement, il y a des situations où cet apport sera la seule solution pour guérir. C'est le cas, par exemple, de certaines mutations du gène de la dystrophine qui interviennent dans des endroits indispensables à la production d'une protéine entière ou tronquée.»* En d'autres termes, l'affrontement entre transfert et chirurgie du gène n'est pas de mise. A terme, le choix de l'outil dépendra non seulement de la pathologie, mais surtout de la nature de l'anomalie génétique à corriger ; un choix qui reviendra à proposer des «traitements à la carte».

LA MOLECULE PTC124 A L'ESSAI

En matière de «chirurgie du gène», la translecture des codons Stop prématurés corrige une anomalie génétique se traduisant par la modification d'un petit bout d'ADN, ce qui a pour effet d'interrompre trop tôt la fabrication de la protéine. Constatant que de très hautes doses de tétracyclines, un groupe d'antibiotiques, obligent le ribosome – le traducteur – à passer outre ce signal d'arrêt, la société pharmaceutique américaine PTC Therapeutics a développé une molécule aux vertus similaires, utilisable à des doses acceptables pour l'homme, PTC124. Ainsi, *«un essai sur des volontaires sains a montré que PTC124 pouvait être absorbée par voie orale et qu'elle est généralement bien tolérée,»* indiquait la société en juillet dernier.

De fait, dans les semaines à venir, PTC Therapeutics va débiter un essai de phase II chez des malades affectés par la mucoviscidose et en développer un autre pour la myopathie de Duchenne. Par ailleurs, cet été, PTC124 a reçu le statut de médicament orphelin de l'Agence européenne du médicament (Ema) ; une désignation qui, comme l'a indiqué Stuart Peltz, président de PTC Therapeutics, *«est une étape importante pour le développement de PTC124 en Europe»*.

SAUTER UN BOUT DE GENE DEFECTUEUX

La seconde «chirurgie du gène» consiste à utiliser les ARN antisens, de petites molécules composées de bases comme l'ADN, pour effectuer un saut d'exon ou détruire des ARN messagers nuisibles. Comme son nom le suggère, le saut d'exon permet de sauter un bout de gène contenant une anomalie – quelle que soit sa nature (délétion, mutation ponctuelle) – afin d'obtenir une protéine plus courte mais fonctionnelle. Ce saut est assuré par des ARN antisens, spécifiques de la partie à «cacher». Grâce aux travaux de l'équipe de Judith van Deutekom du Leiden University Medical Center (Pays-Bas), la société de biotechnologie néerlandaise Prosensa a développé des ARN antisens destinés à rétablir une dystrophine tronquée mais fonctionnelle chez des patients affectés par la myopathie de Duchenne. *«Les premières études [dans une petite partie d'un muscle] de patients devraient débiter fin 2005 aux Pays-Bas»*, indiquait Prosensa en septembre dernier. Malgré son intérêt, la limite de cette voie réside dans le fait que les ARN antisens ne restent pas éternellement dans l'organisme ; des injections répétées au fil du temps seront donc nécessaires.

UN STATUT DE MEDICAMENT ORPHELIN

Pour pérenniser leur présence, l'équipe de Luis Garcia de Généthon a décidé de faire fabriquer ces ARN antisens par un petit morceau d'ADN véhiculé au cœur des cellules par un vecteur viral. De cette façon, la cellule produit son propre médicament de manière durable. En juillet dernier, ce projet a

reçu le statut de médicament orphelin pour la myopathie de Duchenne, délivré par l'Agence européenne du médicament, ce qui va aider à mettre en place un essai clinique prévu pour fin 2006 ou début 2007. En attendant, les études sur les modèles animaux, notamment canins, montrent que la restauration d'une dystrophine fonctionnelle est faisable au niveau local, par injection directe dans un muscle.

Enfin, si les ARN antisens permettent de cacher un bout d'ARN messager, ce n'est pas leur seule vertu. Ils peuvent également détruire ces ARNm. C'est cette fonction que Jack Puymirat du CHU de Laval au Québec exploite dans la maladie de Steinert dans la mesure où, «*cette pathologie est liée à une accumulation toxique d'ARN messagers dans le noyau des cellules, explique le chercheur. Dans ce cas, les ARN antisens servent à détruire les ARNm mutés – issus du gène défaillant de la DMPK [une protéine, ndlr] – avant qu'ils s'organisent en amas.*» Encore à l'étude chez des modèles animaux, cette destruction ciblée devrait faire l'objet d'un essai chez des malades courant 2008-2009. L'interférence ARN, la troisième voie de la chirurgie du gène implique également des ARN, les si-RNA (pour *Small Interfering RNA*). Ces molécules détruisent spécifiquement les ARN messagers, bloquant ainsi la production de la protéine correspondante. Pas encore à l'étude chez des malades, les si-RNA sont régulièrement utilisés pour analyser des phénomènes biologiques et obtenir des animaux modèles de pathologies humaines. Le principe est relativement simple, puisqu'il suffit que le futur modèle animal présente un gène dont la protéine a une fonction importante. Dès lors, les scientifiques peuvent introduire un si-RNA qui va bloquer la production de cette protéine et observer les conséquences de sa disparition.

DES TRAITEMENTS A LA CARTE

Au vu de ces différents résultats, l'intérêt des différentes chirurgies du gène ne fait pas de doute et les traitements à la carte sont aujourd'hui envisageables. Mais, ce constat en entraîne un autre : il s'agit maintenant de déterminer les maladies candidates aux chirurgies du gène. Pour *PTC Therapeutics*, la translecture des codons STOP «*pourrait avoir des indications, chez certains malades, dans l'hémophilie, la neurofibromatose, l'épidermolyse bulleuse, la rétinite pigmentaire et des pathologies dues à une accumulation lysosomale.*» Dans un article consacré à l'interférence ARN, David B. Sattelle de l'université d'Oxford (Grande-Bretagne) indiquait le potentiel thérapeutique des si-RNA pour les hépatites, des cancers et la maladie de Kennedy, une atrophie musculaire. Toutefois, pour l'instant, la recherche de maladies candidates se fait un peu à tâtons. Aussi, afin de rationaliser ces identifications pour le saut d'exon, l'AFM s'appuie-t-il sur la base de données Genatlas.

«A ce jour, nous avons identifié une cinquantaine de gènes intéressants et avons mis au point un programme permettant d'indiquer, pour un gène donné, la structure de son ARN messenger, indique Martine Le Merrer, responsable de Genatlas à l'hôpital Necker. Il reste maintenant à choisir entre le fait de se lancer dans une interrogation plus large de bases de données ou laisser les spécialistes de chaque pathologie réfléchir sur l'intérêt du saut d'exon.»

«Force est de constater que les recherches menées dans les maladies neuromusculaires servent pour d'autres pathologies plus courantes, tient à souligner Serge Braun. En fait, les avancées obtenues dans ces maladies rares concernent potentiellement tout le monde !» Mais, avant de crier victoire, il faut que les premiers essais rendent leur verdict, notamment sur les réponses immunitaires éventuelles, la faisabilité d'un traitement de l'ensemble de l'organisme, voire sur l'efficacité même de ces interventions. En résumé, si l'espoir est de mise, la patience l'est également.



Le 20^{ème} anniversaire de la Fondation



La Fondation Suisse de Recherche sur les Maladies Musculaires a été créée en 1985 par l'Association Suisse Romande et Italienne contre la Myopathie (ASRIM) et la Schweizerische Gesellschaft für die Muskelkrankheiten (SGMK). Elle a pour but de promouvoir en Suisse la recherche scientifique sur les maladies musculaires. A cette fin, elle décerne des bourses à des chercheurs travaillant dans ce domaine.

Le 15 juin 2005, la Fondation Suisse de Recherche sur les Maladies Musculaires a fêté ses 20 ans d'existence à la Cité universitaire de Neuchâtel devant un parterre relevé de représentants du monde scientifique, économique et politique.

En introduction, **le Président Jacques Rognon** a rappelé les buts de la Fondation, son financement et son mode de fonctionnement. Le financement de la Fondation fut bien sûr notre première préoccupation. Nous avons d'abord pu compter sur le soutien du monde économique et privé, puis de quelque 200 membres bienfaiteurs auxquels nous sommes reconnaissants. Puis nous avons obtenu un appui des loteries et de la Super-coupe de football. Enfin, dès 1988, le succès grandissant du Téléthon nous a permis de donner une impulsion décisive à la recherche. Le Téléthon joue un rôle central dans le financement de la Fondation puisqu'il représente le 80% de nos revenus. Grâce à un fonctionnement reposant essentiellement sur le bénévolat, nous avons pu maintenir nos frais de fonctionnement à un taux très bas, de l'ordre de 5%.

Le président du Conseil scientifique, le Professeur Denis Monard, a décrit le mode de sélection des boursiers soutenus par la Fondation. Chaque année, entre 10 et 15 projets sont examinés par les membres du Conseil scientifique. Les critères retenus sont l'originalité, la qualité scientifique, la faisabilité, l'adéquation avec les buts de la Fondation et les chances de contribution au niveau clinique. Depuis sa création, la Fondation s'est engagée à soutenir des projets de recherche pour un montant de quelque 14 millions de francs dans les cinq facultés de médecine de Suisse. M. Monard a également mentionné que tous les 2 ans, il dirige un séminaire de deux jours réunissant les chercheurs soutenus par la Fondation. Enfin, il rappela que notre Fondation est membre de l'European Neuromuscular Center (ENMC). Cette organisation met sur pied une dizaine de colloques par an qui réunit les spécialistes européens des diverses maladies neuro-musculaires.

Le Professeur Markus Rüegg du Biozentrum de l'Université de Bâle a démontré l'importance de la recherche fondamentale pour développer des concepts thérapeutiques en vue de guérir ces maladies encore incurables. Il a souligné le rôle fondamental de la biologie moléculaire, du génie génétique, des cellules souches et des modèles animaux dans la recherche de thérapies.

Quelles sont les difficultés rencontrées lors de la création d'une Start-Up dans le domaine des maladies orphelines dont font partie les myopathies ? Tel fut le sujet de l'exposé du **PD Dr Thomas Meier**, responsable de la recherche chez Santhera Pharmaceuticals à Liestal qui décrit l'état d'avancement des travaux relatifs à **l'Ataxie de Friedreich et de la dystrophie de Duchenne**, en soulignant l'importance du soutien moral et financier de la Fondation dans la recherche et le financement de la société.

Enfin, **le Dr Charles Kleiber**, Secrétaire d'Etat, directeur du Groupement de la science et de la recherche, a clôturé d'une façon magistrale cette cérémo-

nie. Il nous a fait partager quelques réflexions sur le rôle de la connaissance pour un pays comme la Suisse et montrer l'importance du partenariat entre les pouvoirs publics et les fondations privées.

Des intermèdes musicaux interprétés par le jeune et talentueux *pianiste Cédric Gremaud* ont apporté une touche artistique très appréciée à cette manifestation suivie par quelque 200 personnes.

Le Conseil d'Etat Neuchâtelois s'exprima par l'intermédiaire de **M. Jean-Jacques Clemençon**, *Chef du Service de la formation universitaire*. Son discours remarquable, plein de sensibilité et de finesse, alla droit au cœur des responsables de la Fondation. Je me permets d'en citer deux extraits :

La recherche que vous favorisez en tant que fondation, que vous conduisez dans vos engagements scientifiques assigne un horizon à la dignité humaine et cet horizon s'appelle l'espoir, et cette recherche en est l'instrument.

Ce que nous voulons vous transmettre, c'est un immense merci pour votre action, qui en cherchant à dire le pourquoi permettra d'affirmer le comment. Merci d'être des dispensateurs de confiance et des chercheurs de vie.

Cette partie officielle fut suivie d'une réception agrémentée d'un apéritif offert par le Conseil d'Etat et d'un copieux buffet sponsorisé par la Société SERONO. Nous exprimons toute notre reconnaissance à ces deux généreux donateurs.

Philippe Rognon, Secrétaire général FSRMM

Jahresbericht 2005 von Santhera Pharmaceuticals AG

Zusammenfassung



Der Wandel von Santhera in ein Produktorientiertesbiopharmazeutisches Unternehmen mit Fokus auf neuromuskuläre Krankheiten ist 2005 gut vorangekommen. Zu den wichtigsten Ereignissen im vergangenen Jahr zählen der Beginn der klinischen Studien mit SNT-MC17/idebenone in zwei Indikationen, das Lizenzabkommen mit dem japanischen Pharmakonzern Takeda zur Vermarktung von SNT-MC17/idebenone für Friedreich'sche Ataxie in Europa sowie die Auslizenzierung des Diabetes 2-Programms (DPP-IV Inhibitoren) an die Schwedische Biovitrum sowie der Abschluss einer weitere

Finanzierungsrunde.

Kurz nach Jahreswechsel 2006 erfolgte zudem mit dem Verkauf der Graffinity-Technologie an das Management ein vierter, wichtiger Meilenstein.

Fortschritte in der Forschung und Entwicklung

Klinische Entwicklung von SNT-MC17/idebenone zur Behandlung von Friedreich'scher Ataxie (FRDA)

Im Berichtsjahr wurde ein klinisches Phase I-Programm mit SNT-MC17/idebenone bestehend aus vier klinischen Testreihen mit gesunden Probanden abgeschlossen. Die Resultate zeigen, dass sich die Formulierung der 60 und 150 mg-Tabletten äquivalent verhalten wie die bereits bekannte 45 mg-Formulierung von Takeda. Bestätigt wurde zudem die sehr gute Verträglichkeit des Medikaments.

Im Anschluss daran konnte im Herbst 2005 in den USA eine Phase II-Studie in Zusammenarbeit mit dem National Health Institute (NIH) gestartet werden. Die auf eine sechsmonatige Behandlung von 48 FRDA-Patienten ausgelegte Studie soll im Wesentlichen noch einmal die gute Verträglichkeit des Medikaments bei hohen Dosen in allen Altersgruppen über acht Jahre belegen. Die Studie wird am National Institutes of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) durchgeführt und läuft bis August 2006.

Zur Vorbereitung der Phase III-Studie in Europa hat Santhera mit der Zulassungsbehörde European Medicines Evaluation Agency (EMA) das klinische Programm abgestimmt und Ende 2005 die Zulassung zum Beginn

einer Studie erhalten, die an mehreren Zentren in England, Deutschland und in den Niederlanden durchgeführt werden wird.

Die Behandlungsdauer der Patienten in der Placebo kontrollierte Studie soll zwölf Monate dauern und 204 FRDA-Patienten umfassen. Gleichwertige, unabhängige Studienendpunkte sind die Verbesserung der Herzhypertrophie und neurologische Verbesserungen im Krankheitsbild. Ein erfolgreicher Abschluss dieser Studie könnte zur europäischen Zulassung von SNT-MC17/idebenone als erste Behandlung für FRDA führen, womit das Produkt voll krankenkassenpflichtig wäre.

Klinische Entwicklung von SNT-MC17/idebenone zur Behandlung von Duchenne Muskeldystrophie (DMD)

Ebenfalls im Herbst 2005 hat Santhera in Zusammenarbeit mit dem Klinikum an der Universität Leuven (Belgien) eine klinische Phase IIa-Studie mit SNT-MC17/idebenone an Patienten mit DMD gestartet. Im Vordergrund dieser auf zwölf Behandlungsmonate angelegten Untersuchung ist der mögliche Nachweis der Verbesserung der bei DMD-Patienten häufig auftretenden Herzsymptome (Kardiomyopathie) sowie die mögliche Verbesserung der Muskelkraft. Insgesamt werden in diese Placebo kontrollierten Studie 21 DMD-Patienten im Alter von 10-16 Jahren eingeschlossen.

Calpain Inhibitoren zur Behandlung von Muskeldystrophien (insbesondere DMD)

Die Synthese eigener, bereits zum Patent angemeldeter Calpain Inhibitoren und deren Prüfung in vitro und in vivo ist weit fortgeschritten. Dank viel versprechender Ergebnisse sowohl in Zellkulturen wie auch in Tierexperimenten konnte bereits ein erster Entwicklungskandidat ausgewählt werden. Im Rahmen der präklinischen Entwicklung laufen zurzeit die Toxikologie- und Pharmakokinetik-Studien für diese Substanz sowie deren technische Aufarbeitung (Synthese, Formulierung).

Melanocortin 4 Rezeptor (MC4-R) Antagonisten zur Behandlung von Krebskachexie

Auf der Suche nach Antagonisten des MC4-Rezeptors zur Behandlung von Krebskachexie wurden über 800 Präparate synthetisiert und getestet. Ende 2005 gelang Santhera der Durchbruch mit der Identifikation von Leitverbindungen, die in akuten und chronischen Tiermodellen für Kachexie die gewünschte Wirksamkeit zeigten. Diese Verbindungen werden derzeit optimiert mit dem Ziel, die ersten MC4-R-Antagonisten im laufenden Jahr für die klinische Prüfung vorzubereiten.

Finanzierung der weiteren Entwicklung

Im Rahmen einer privaten Finanzierungsrunde konnte Santhera im vergangenen Jahr weitere CHF 25 Millionen (EUR 16 Million) aufnehmen. Die neuen Aktien wurden vollumfänglich von den bestehenden Aktionären gezeichnet. Ausserdem flossen Santhera substantielle Vorabzahlungen in der Höhe von EUR 5 und 4 Mio. aus den Vereinbarungen mit Takeda (Vermarktung von SNT-MC17/idebenone für FRDA in Europa) resp. Biovitrum (Auslizenzierung der DPP-IV Inhibitoren) zu.

Ausgewählte Publikationen aus dem Bereich Neuromuskulärer Erkrankungen:

- Lescop C., et al. (2005) Novel cell-penetrating alpha-keto-amide calpain inhibitors as potential treatment for muscular dystrophy. *Bioorg Med Chem Lett.*15, 5176-5181.
- De Luca A., et al. (2005) A Multidisciplinary Evaluation of the Effectiveness of Cyclosporine A in Dystrophic Mdx Mice. *Am J of Pathology*, Vol. 166, No. 2. 477-89.
- Possekel S., et al. (2005) Peripheral signalling pathways involved in muscle loss. Book chapter in "Pharmacotherapy of Cachexia". CRC Press

Geschäftsleitung:

Dr. Klaus Schollmeier (CEO), Barbara Heller (CFO), Dr. Helmut Kessmann (CBO), Dr. Thomas Meier (CSO)

Verwaltungsrat:

Michael Lytton (Präsident), Mark Clement, Dr. Rudolf Gygax, Dr. Georg Nebgen, Dr. Timothy Rink, Prof. Dr. Bernd R. Seizinger, Dr. Peter Wolf

Mitarbeiterbestand: 55

Ausblick: Im laufenden Jahr will Santhera die klinischen Programme mit SNT-MC17/idebenone weiter forcieren. In den USA ist der Start einer Phase III-Studie in FRDA vorgesehen. Geplant ist zudem eine Phase IIa-Studie in einer dritten, noch nicht offen gelegten Indikation. Ausserdem sollen die Produktpipeline durch das Einlizenzieren geeigneter Präparate im neuromuskulären Bereich gestärkt werden und die beiden eigenen Forschungsprojekte (Calpain Inhibitoren und MC4-R Antagonisten) für einen möglichen Eintritt in die klinische Entwicklung in 2007 weiter vorbereitet werden.

Projet Orpha-net

Orpha-net est un site Internet européen destiné à mieux faire connaître les maladies rares. Il est spécialement utile pour le corps médical, les patients et les parents d'enfants malades. Ce site donne des informations très utiles sur quelque 4000 maladies rares. Il est conçu en anglais, mais il est prévu de le traduire en six langues dont les trois langues nationales de la Suisse. Les données scientifiques sur les maladies sont préparées par une équipe de spécialistes travaillant à Paris. Les correspondants de chaque pays utilisateur doivent fournir les renseignements relatifs aux centres de diagnostic, aux recherches effectuées et aux organisations de parents de leur pays.

A ce jour, 20 pays européens participent au développement de ce site. Chaque jour, *www.orpha.net* est visité par 12000 utilisateurs provenant de 130 pays.

La doctoresse Loredana d'Amato de l'Université de Genève est responsable du site en Suisse. Elle a été financée pendant deux ans jusqu'en avril 2006 par la Fondation Telethon Action Suisse (FTAS) pour un montant de 150.000 francs. Notre Fondation, en accord avec le comité de la FTAS, essaie de trouver un financement public à long terme, car il s'agit d'une activité d'intérêt national. Des lettres d'encouragement provenant de nombreuses associations confirment la nécessité du développement de ce site en Suisse.

Avec Mme d'Amato, nous avons entrepris des démarches auprès de l'Office fédéral de la santé. Ce dernier est intéressé par la démarche, mais il ne possède pas les bases juridiques pour un soutien financier. Il a été décidé de présenter en juin 2006 un dossier à la Conférence des directeurs cantonaux de la santé (CDS). Ce dossier sera traité dans le courant de l'automne et une décision est attendue à la fin de l'année.

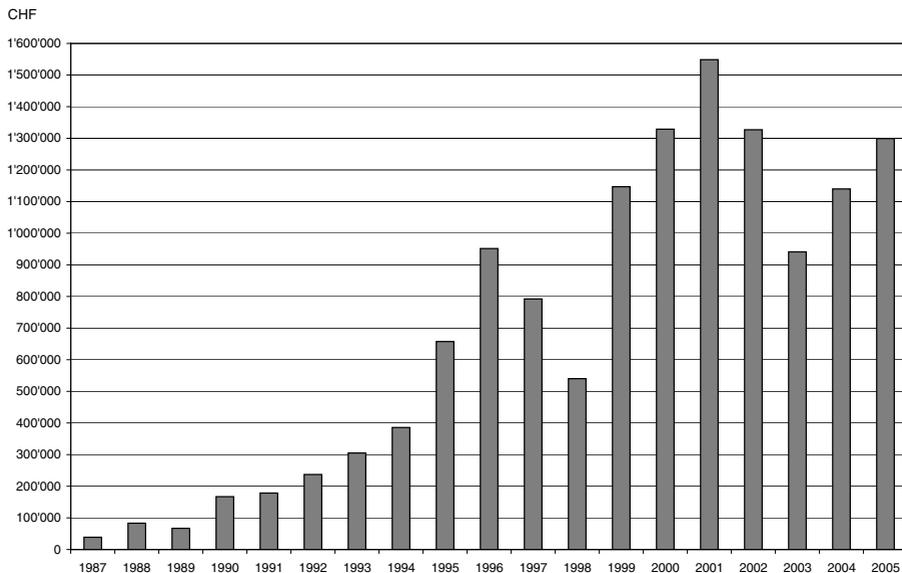
Pour assurer le financement d'avril à décembre 2006, diverses démarches ont été entreprises auprès d'INTERPHARMA, des Loteries cantonales, de l'Académie des sciences médicales et de quelques Fondations. A ce jour, les résultats sont prometteurs et permettent d'assurer le financement intermédiaire. Il s'agit d'un véritable parcours de combattant, mais les démarches méritent d'être faites, car le manque d'informations est flagrant dans le domaine des maladies rares.

Engagements financiers de la Fondation

Le cap du million est de nouveau dépassé

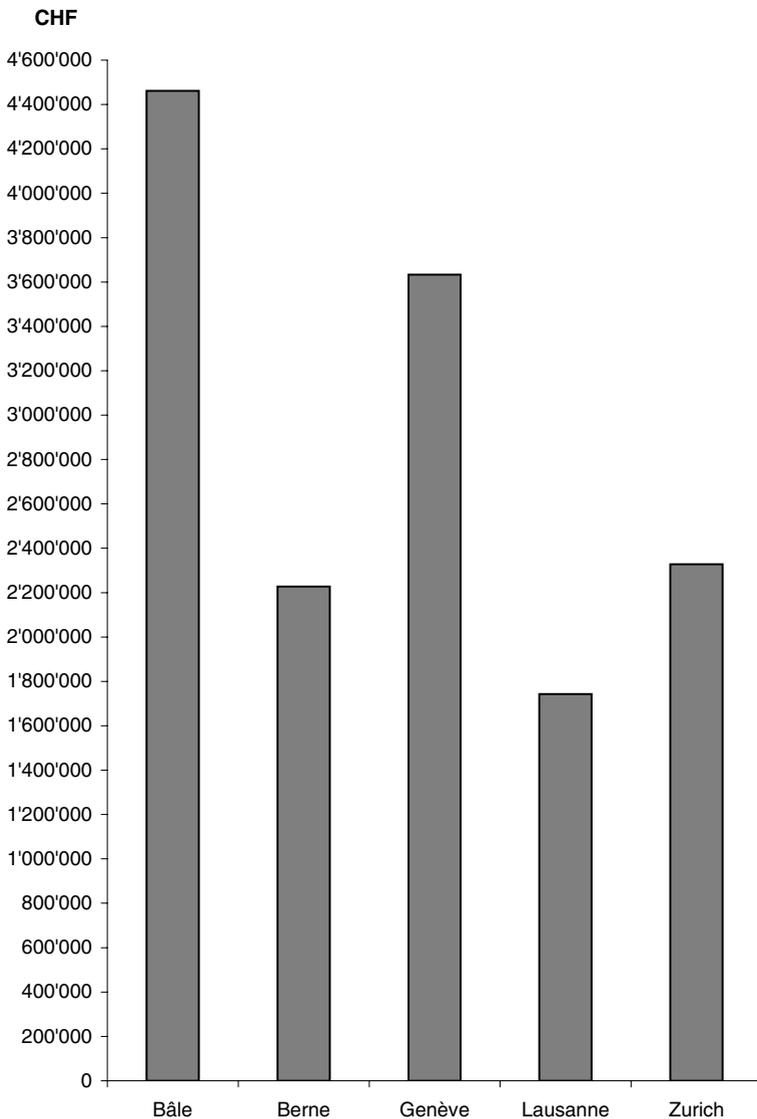
En 1987, la Fondation avait le plaisir d'attribuer la première bourse au Prof. Hans Moser de Berne pour un montant de Frs 24'288.-. Depuis, la situation s'est développée d'une façon réjouissante. En effet, ces dernières années, notre soutien financier annuel a été de l'ordre du million de francs. En 2005, les dépenses consacrées à la recherche se sont montées à Fr. 1'299'139.-. Nous sommes particulièrement heureux d'avoir à nouveau atteint ce niveau élevé de financement à une période où les fonds publics diminuent.

EVOLUTION DES DEPENSES CONSACREES A LA RECHERCHE



La répartition géographique des institutions bénéficiaires est intéressante. Elle montre que toutes les facultés de médecine de notre pays s'intéressent à ce domaine de recherche.

REPARTITION DES BOURSES PAR UNIVERSITE (Etat en décembre 2005)



A. Liste des bourses allouées

Années	Bénéficiaires	Montant
1987	Dr Barkas, Lausanne, Dr Moser, Berne	83'743.-
1988	Dr Barkas, Lausanne, Dr Wallimann, Zürich	105'159.-
1989	Dr. Wallimann, ETH, Zürich	200'000.-
1990	Prof. Bader, Genève, Prof. Eric Engel, Genève	239'099.-
1991	Dr Pico Caroni, Basel, Prof. Charles Bader, Genève	115'000.-
1992	Dr Théo Wallimann, ETH, Zürich	51'350.-
1993	Prof. Wallimann, Dr Pico Caroni, Prof. Charles Bader	705'700.-
	Dr M. Morris, Genève, Prof. Urs T. Rüegg, Lausanne	382'000.-
1994	Prof. M. Rüegg, Basel, Prof. P. Aebischer, Lausanne	460'661.-
	Prof. Rudolf Billeter, Berne	230'812.-
1995	Dr Hagios, Prof. Brenner, Basel, Dr Tribollet, Genève	153'000.-
	Dr. Burgunder, Bern, Prof. U. Rüegg, Prof. Wallimann	549'950.-
1996	Prof. Brenner, Dr Ann Kato, Dr. L. Bernheim, Genève	549'544.-
	Prof. M. A. Rüegg, Basel, Dr Pico Caroni, Basel	354'102.-
1997	Dr. S. Krähenbühl, Berne, Prof. V. Schmid, Basel	232'400.-
1998	Drs Caroni, T. Meier, U. Müller, A. Urwyler, Basel	409'800.-
	Drs Burgunder, Berne, Bernheim, Prof. Bader, Genève	590'900.-
	Dr. Ch. Fuhrer, Zürich, Prof. U. T. Rüegg, Lausanne	230'900.-
	Prof. Dr. H.R. Brenner, Prof. Markus A. Rüegg, Basel	456'800.-
	Prof. J.-M. Burgunder, Prof. Dr. Joachim Weis, Bern	251'120.-
	Dr. Martin Flück, Bern, Prof. Ann Kato, Genève	280'000.-
	Dr. Christian Fuhrer, Prof. Dr. J-C. Perriard, Zürich	420'520.-
	Contributions aux frais de laboratoire	160'000.-
2000	Prof. A. Kato Genève, Dr Nicolas Mermoud, Lausanne	435'000.-
	Dr P. Caroni, Dr U. Müller, F. Miescher Institut, Basel	334'000.-
	Prof. Dr U. Suter, Institut für Zellbiologie, ETH Zürich	192'840.-+
	Contribution aux frais de laboratoire	160'000.-
2001	Prof. Dr Christian Fuhrer, Universität Zürich	104'400.-*
	Prof. J.P. Giacobino, Biochimie, Université de Genève	79'920.-+
	Prof. Dr Markus Rüegg, Biozentrum Universität Basel	292'700.-*
	Dr Walter-Barakat, Service neurologie, CHUV, Lausanne	92'700.-
	Contribution aux frais de laboratoire	160'000.-
2002	Dr Timo Buetler, Pharmacologie, Université Lausanne	123'600.-*
	Dr Pico Caroni, Friedrich Miescher Institut, Basel	237'000.-*
	Prof. Dr Ch. Fuhrer, Hirnforschung, Uni Zürich	244'200.-*
	Dr Jacques Ménetrey, Hopital Universitaire, Genève	235'650.-*
	Prof. Beat Trueb, Universität Bern	121'050.-*
	Dr Susan Treves, Dep. Anaestheisa, Universität Basel	120'000.-+
	Contribution aux frais de laboratoire	120'000.-
2003	Prof. H.R. Brenner, Institut Physiologie Universität Basel	178'000.-+

Années	Bénéficiaires	Montant
	Prof. L. Bernheim, Département physiologie, Uni. Genève	241'236.-*
	Prof. N. Mermoud, Biotech. Moléculaire, Uni. Lausanne	228'300.-*
	Prof. Ueli Aebi, Biozentrum, Universität Basel	292'170.-*
	Dr Luca Boradori, Neurosciences, Uni. Genève	161'000.-+
	Prof. Joachim Weis, Pathologisches Institut, Uni Bern	29'000.-
	Contribution aux frais de laboratoire	120'000.-
2004	Dr. Denis Bron, Myovec, Obererlinsbach	90'000.-
	Prof. Christian Fuhrer, Institut Hirnforschung, Uni Zürich	118'100.-*
	Dr. Alex Odermatt, Abteilung für Nephrologie, Uni Bern	179'850.-+
	Prof. Dr Markus Rüegg, Biozentrum Universität Basel	202'400.-*
	Contribution aux frais de laboratoire	120'000'.-
2005	Dr Irina Agarkova, Institut Zellbiologie, ETH Zürich	188'300.-+
	Prof. Dr Markus Rüegg, Biozentrum Universität Basel	165'134.-+
	Dr Susan Treves, Dep. Anaestheisa, Universität Basel	122'420.-*
	Dr Jacques Ménétrey, Dép. Chirurgie, Université Genève	85'000.-
	Prof. Urs T. Rüegg, Labo Pharmacologie, Uni Genève	102'260.-+
	Prof. Ernst Niggli, Dép. de Physiologie, Université Berne	277'800.-*
	Prof. Bernhard Wehrle-Haller, Physiologie, Uni Genève	166'920.-*
	Contribution aux frais de laboratoire	140'000.-
	Total	Fr. 13'472'510.-

* Engagement s'étalant sur 3 ans

+ Engagement s'étalant sur 2 ans

Schweizerisches Netzwerk zum Studium der Friedreich'sche Ataxie

1999	PD Dr Thomas Meier, Myocontract, Basel	200'000.-
1999	PD Dr K. Rösler, Neurologische Klinik der Universität, Bern	70'000.-
1999	Dr Michael Morris, Division de génétique médicale, Université de Genève	25'000.-
1999	Prof. Dr Charles Bader, Division de recherche clinique neuro-musculaire, Université de Genève	65'500.-
2000	Prof. Dr Jean-Marc Burgunder, Neurologische Klinik der Universität Bern	74'000.-
2001	Dr Magistris, Faculté de médecine, Université de Genève	65'500.-
	Total	Fr. 500'000.-

Ce programme a pu être réalisé grâce à la générosité d'une donatrice de Zürich.

**B. Soutien financier à
«European Neuro-Muscular Centre» (1994-2005) Fr. 396'420.-**

C. Soutien à la Postformation**C1. Participation au programme des bourses MD/PhD de l'Académie suisse des sciences médicales**

Années	Bénéficiaires	Montant
1992	Mme Sandrine Bost, Genève	150'000.-*
1994	M. Kaspar Vogt, Berne	150'000.-*
1999	M. Tobias Pauli, Basel	150'000.-*
2003	Dr. Marc-Olivier Sauvain, Genève	150'000.-
	Total	Fr. 600'000.-

C2. Soutiens ponctuels

Années	Bénéficiaires	Montant
2002	Dr P.Y. Jeannet, neuro-pédiatre au CHUV à Lausanne	50'000.-
2002	Dr G.P. Ramelli, pédiatre à l'Hopital de Bellinzone	50'000.-
	Total	Fr. 100'000.-

D. Soutien financier à des conférences

Date	Conférence	Montant
1992	Séminaire Sociétés Suisses biologie expérimentale, Bâle	3'000.-
1993	22nd European Muscle Conference, Gwatt-Center,	18'400.-
1993	Congrès Société Suisse neurologie, Prof. Morgan-Hughes	760.-
1996	Société genevoise des neurosciences	1'000.-
1996	Konferenz "Rise of Cell Biology", Prof. Eppenberger, Zürich	6'000.-
1996	Swiss Meeting on Muscle Research, Macolin	2'650.-
1998	2 ^{ème} réunion des boursiers à Macolin	3'160.-
1998	Congrès sur les acides polysialiques, Marseille	4'500.-
1998	Société genevoise de neurosciences	2'000.-
	Société genevoise de neurosciences	500.-
1999	Participation de Isabelle Courdier de Bâle	500.-
1999	Symposium concernant les maladies musculaires. Budapest	3'000.-
1999	Symposium Myoblasts transplantation, Montreux	10'000.-
2000	Réunion Société suisse des neurosciences, Bâle	1'000.-
2001	Société genevoise des neurosciences	500.-
2001	3 ^{ème} réunion des boursiers à Macolin	4'484.-
2002	4 ^{ème} réunion des boursiers à Macolin	1'538.-
2004	5 ^{ème} réunion des boursiers à Macolin	12'415.-
	Total	Fr. 75'407.-

Engagements financiers totaux (1986-2005)**Fr. 15'144'337.-**

Jahresrechnung 2005

Bilanz

Bankkonti BLKB	
Postcheckkonto	
Mobilien	
Guthaben Verrechnungssteuer	
Wertschriften	Obl. CHF-Inland
	Obl. CHF-Ausland
	Obl. Fremde Währungen
	Aktien Inland
	Aktien Ausland
	Rev.conv.Notes
Beteiligungen	Santhera Pharmaceuticals
	(vormals Myocontract AG)
Transitorische Aktiven	

Total Aktiven

Stiftungskapital
Freies Kapital
Transitorische Passiven
Aufwandüberschuss

Total Passiven

31.12.2005	31.12.2004
CHF	CHF
279'721.91	189'308.26
123'517.58	208'327.38
5'731.10	5'731.10
13'641.25	-512.50
1'107'430.00	1'220'670.00
694'720.00	504'100.00
921'631.00	1'166'418.05
37'750.00	0.00
144'288.00	278'511.00
421'441.00	229'792.00
0.00	0.00
38'681.00	53'538.00
3'788'552.84	3'855'883.29
40'000.00	40'000.00
3'815'883.29	3'966'882.38
0.00	0.00
-67'330.45	-150'999.09
3'788'552.84	3'855'883.29

Erfolgsrechnung

Büro und Verwaltungskosten
Löhne/Soz.-Leist. Sekretariat
Postcheckspesen
Bankspesen
Depotgebühren
Sitzungskosten
Reisespesen
Infokosten
Mitgliedschaft ENMC/AGFA
Kursverluste
Stipendien
Abschreibungen
Aufwandüberschuss

Total Aufwand

Spenden
Legate
Téléthonspenden
Kapitalerträge
Kursgewinne
Options-Prämien

Total Ertrag

31.12.2005	31.12.2004
CHF	CHF
7'109.65	2'399.45
24'026.90	23'268.05
126.80	267.70
22'131.25	18'099.05
7'522.35	6'549.90
9'731.00	768.60
1'567.00	0.00
22'133.35	18'472.20
53'562.50	53'480.00
54'005.20	126'006.05
1'299'139.95	1'139'870.00
249'648.00	157'940.35
-67'330.45	-150'999.09
1'683'373.50	1'396'122.26
393'797.00	106'710.70
30'000.00	111'287.96
1'000'000.00	1'000'000.00
101'194.55	100'778.90
172'474.75	71'846.70
-14'092.80	5'498.00
1'683'373.50	1'396'122.26

Commentaires financiers

Au niveau des **recettes**, mentionnons, l'apport du **Téléthon** qui se monte à Fr. 1'000'000.- soit le 60% des recettes. Les dons sont nettement plus élevés que l'année passée grâce notamment à un legs à deux fondations et à une donation d'une patiente (voir tablelle ci-dessous) Les gains sur les transactions ont plus que doublés et se montent à Fr. 172'474.-.

Au niveau des **dépenses**, les postes de gestion et des séances sont plus élevés à cause de l'organisation du 20ème anniversaire de la Fondation. Les pertes sur transactions sont moins élevées. Par contre les frais d'information sont plus élevés à cause de la création du site Internet de la Fondation en 3 langues. Le montant consacré aux **bourses** (Spenden) dépasse à nouveau nettement le million de francs ce qui est très réjouissant. Notre contribution au Centre neuromusculaire européen (ENMC) est identique à celle de 2004.

La **dépense exceptionnelle** de Fr. 249'648.- (Wertberichtigung Beteiligungen) mérite des explications. En 2001, notre fondation a décidé de soutenir la société Myocontract, porteuse de beaucoup d'espoir pour les malades, en souscrivant Fr. 1'000'000 au capital-action. En 2005, nous avons participé plus faiblement à une nouvelle et dernière augmentation de capital pour un montant de Fr. 249'648.-. Comme il s'agit d'une société en création et que l'essentiel des dépenses est liée à des activités de recherche, l'organe de contrôle a de nouveau demandé d'amortir notre investissement en 2005 pendant cet exercice.

Liste de dons 2005

Membres bienfaiteurs, Privés, Autres	Fr. 28'109.-
Industries, Assurances, Banques	Fr. 7'600.-
Fondations	Fr. 150'000.-
Legs + Donation	Fr. 230'000.-
	<hr/>
	Fr. 416'709.-

Nous remercions infiniment tous nos généreux donateurs, spécialement les 2 fondations et les entreprises suivantes :

Electricité Ouest Suisse, Lausanne
Société Immobilière La Gaulannaz SA, Lausanne
E-Groupe, Corcelles
Gaznat SA, Vevey
S. Facchinetti SA, St-Blaise
Imprimerie Rohr SA
Filature de Laine Peignée d'Ajoie SA, Alle

Bericht der Revisionsstelle

Als Revisionsstelle haben wir die Buchführung und die Jahresrechnung (Bilanz und Erfolgsrechnung) der Schweizerischen Stiftung für die Erforschung der Muskelkrankheiten für das am 31. Dezember 2005 abgeschlossene Geschäftsjahr geprüft.

Für die Jahresrechnung ist der Stiftungsrat verantwortlich, während unsere Aufgabe darin besteht, diese zu prüfen und zu beurteilen. Wir bestätigen, dass wir die Anforderungen hinsichtlich Befähigung und Unabhängigkeit erfüllen.

Unsere Prüfung erfolgte nach den Grundsätzen des schweizerischen Berufsstandes, wonach eine Prüfung so zu planen und durchzuführen ist, dass wesentliche Fehlaussagen in der Jahresrechnung mit angemessener Sicherheit erkannt werden. Wir prüften die Posten und Angaben der Jahresrechnung mittels Analysen und Erhebungen auf der Basis von Stichproben. Ferner beurteilten wir die Anwendung der massgebenden Rechnungslegungsgrundsätze, die wesentlichen Bewertungsentscheide sowie die Darstellung der Jahresrechnung als Ganzes. Wir sind der Auffassung, dass unsere Prüfung eine ausreichende Grundlage für unser Urteil bildet.

Gemäss unserer Beurteilung entsprechen die Buchführung und die Jahresrechnung dem schweizerischen Gesetz, der Stiftungsurkunde und dem Reglement.

Wir empfehlen, die vorliegende Jahresrechnung zu genehmigen.

Pricewaterhouse Coopers AG
Th. Blumer P. Borner

Basel, 15. Juni 2006

Wir danken der PRICEWATERHOUSE COOPERS für die kostenlose Prüfung der Jahresrechnung.

TELETHON

3,14 millions de francs en 2005

Moins de dons récoltés pour le TELETHON ACTION SUISSE

Malgré une année 2005 lourdement touchée par les intempéries en Suisse, les Suisses ont tout de même fait preuve d'une solidarité avec 3,14 millions de francs récoltés pour le TELETHON 2005.

Les dons reposent essentiellement sur 3 piliers (les très nombreuses manifestations organisées le week-end du TELETHON, les actions des Sapeurs Pompiers et de la Protection Civile et les fidèles donateurs par téléphone ou courrier). Il est cependant important de noter que même si la plupart des dons proviennent de la Suisse Romande et de la Suisse Italienne, la Suisse Alémanique participe aussi à chaque nouvelle édition.

Grâce à la générosité renouvelée des donateurs, la Fondation TELETHON Action Suisse (FTAS) peut poursuivre son combat pour la guérison des maladies neuromusculaires et des maladies génétiques rares, dont sont atteintes plus de 20'000 personnes en Suisse.

La FTAS financera cette année, à raison de CHF 1'300'000.-, plusieurs programmes de recherche dont Fr. 800'000.- à notre Fondation. Ces programmes de recherche permettront d'explorer les pistes thérapeutiques prometteuses dont les résultats confortent la FTAS dans sa certitude : un jour, il sera possible de guérir les malades d'origine génétique.

Les résultats s'accumulent au fil des jours puisqu'en l'espace de quelques années l'espérance de vie des enfants atteints de la myopathie de Duchenne est passée de 20 à 30 ans.

Un montant de CHF 1'287'250.- servira à l'aide directe aux malades et à leurs familles par l'intermédiaire des associations participant au Telethon comme l'Association de la Suisse Romande et Italienne contre les Myopathies (ASRIM) et la Société Suisse pour la Fibrose Kystiques (Mucoviscidose).

Depuis 1988, notre combat pour vaincre les maladies neuromusculaires se poursuit, sans relâche grâce à la formidable mobilisation des Sapeurs Pompiers, de la Protection Civile, des nombreuses Sociétés locales, Lions Club ainsi que des partenaires et médias, notamment à travers les 12h de direct couvertes par les télévisions régionales en Suisse Romande.



Salvatore accompagné de sa famille affiche un sourire plein d'espoir

Il est particulièrement réconfortant de voir que l'avenir du TELETHON paraît assuré par les bénévoles toujours plus nombreux et solidaires. C'est avec confiance et enthousiasme que nous préparons le TELETHON 2006, **les 8 et 9 décembre** prochains.

Notre site internet **www.telethon.ch** accueille vos dons tout au long de l'année, également par virement postal au CCP 10-16-2 Téléthon Lausanne.

Bon à savoir :

Les dons versés dans notre pays restent en Suisse. Après déduction des frais administratifs, le Conseil de fondation et le Conseil scientifique examinent toutes les demandes de fonds qui parviennent à la FTAS (Fondation Téléthon Action Suisse).

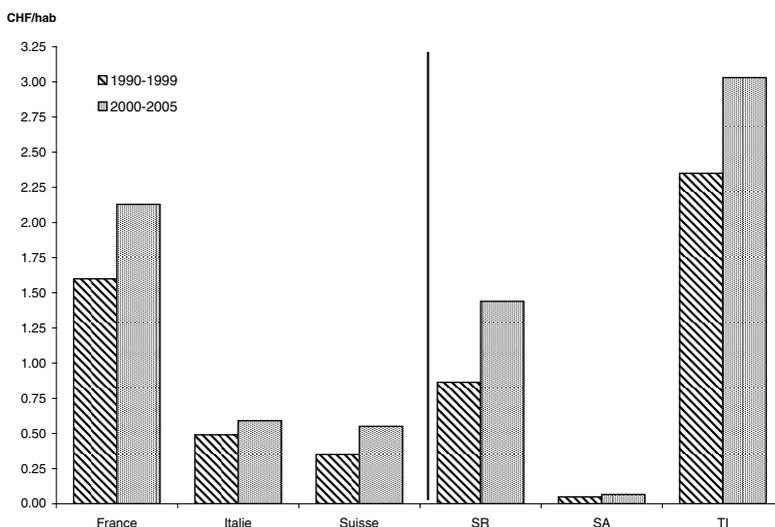
L'aide à la recherche va principalement à la Fondation Suisse de Recherche sur les maladies Musculaires (FSRMM)

L'aide directe aux malades passe par les organisations reconnues et bien structurées ci-après :

- Association de la Suisse Romande et Italienne contre les Myopathies – ASRIM
- Schweizerische Gesellschaft für Muskelranke – SGMK
- Schweizerische Gesellschaft für Cystische-Fibrose (Mucoviscidose)-CFCH
- Marfan Stiftung (Schweiz)
- Retina Suisse
- Schweizerische Dystonie-Gesellschaft
- Groupe d'entraide romand pour personnes atteintes de la neurofibromatose
- Société Suisse de Narcolepsie – Association Cri du Chat – Ass. Suisse du Syndrome de Rett – Das Myelin Projekt

Les comptes de la fondation sont contrôlés régulièrement par l'autorité fédérale compétente (Département fédéral de l'intérieur).

Téléthon: comparaison par région (moyenne 1991-2005)





Le Grill géant en pleine action à Neuchâtel.



Les cyclistes du Vélo-club Montreux expliquent leur défi sportif.



Prof. Bader explique à M. Rapp et aux téléspectateurs les progrès de la recherche en Suisse.



Le président du Telethon, Yves Bozzio remercie les organisateurs d'ICI TV et animateurs de la soirée de Gala à Montreux.

NOUVELLES DES ASSOCIATIONS

ASRIM (Association Suisse romande et Suisse italienne contre la Myopathie ; www.asrim.ch)

Une fois encore, ce fut une année riche en événements et activités pour l'ASRIM. Citons ici les principales tâches de l'association en 2005:

L'information des membres :

Régulièrement, l'ASRIM informe ses membres au travers de diverses publications, telles que:

- Une fois par an, le rapport annuel et le journal SLA
- 4 fois par an, la revue médicale et le journal «Entre-nous».

En 2005, lors de l'assemblée générale du 19 mars, elle a également organisé deux exposés:

- « la sécurité routière et transport de personnes handicapées »
- « l'état actuel du prototype de l'orthèse ».

Et aussi trois journées d'information :

- Le 28 mai : «être responsable de sa vie»
- Le 7 septembre : «Intégration professionnelle des personnes handicapées» en collaboration avec Cerebral VD, Fragile VD et La Cassagne.
- Le 5 novembre : «Douleur et souffrance»

Les vacances :

Cette année, le camp pour jeunes adultes myopathes a été organisé à Athènes; 7 jeunes membres de l'association ont pu s'y rendre, accompagnés de 8 moniteurs, tandis que les camps d'enfants ont eu lieu au Twannberg avec 23 enfants et 29 moniteurs. 54 personnes ont également pu bénéficier de vacances individuelles grâce à l'aide de l'ASRIM, représentant 748 jours avec un ou deux accompagnants selon leur degré de handicap.

L'aide sociale :

Lorsque les possibilités de subvention de l'AI ou d'autres organisations officielles sont épuisées, l'aide financière que peut apporter l'ASRIM reste la bienvenue; 40 personnes ont pu en bénéficier en 2005, pour un montant de CHF 304'604.69. L'ASRIM accorde également des prêts sans intérêt à ses membres, le montant octroyé en 2005 s'élève à : CHF 112'170.35.

Ces soutiens sont alloués pour des besoins divers :

- Achat de voiture
- Achat de moyens auxiliaires
- Aménagement du logement
- Formation professionnelle
- Aide financière
- Aide de vie
- Auto-école
- Aide au déplacement
- Réparation de moyens auxiliaires

Les projets en cours :

Grâce à l'appui renouvelé de l'ASRIM, les consultations neuromusculaires de l'Unité Nerf-Muscle du service de neurologie du CHUV ont pu se poursuivre en 2005. Il y a eu un chiffre record de 266 consultations. La consultation hebdomadaire et pluridisciplinaire des maladies neuromusculaires de Genève s'est réunie à plus de 30 reprises. Le service de neurologie de l'Hôpital régional de Lugano a examiné et suivi 123 personnes atteintes de maladies neuromusculaires. L'association de Soutien aux Consultations pluridisciplinaires en réhabilitation pédiatrique de la région de Nyon (PENAR) a eu 6 journées de consultations; ce qui correspond à 26 enfants vus. La décision a été prise en 2005 de projeter un nouveau centre pluridisciplinaire au CHUV en neuropédiatrie. Ce projet est dirigé par le Dr Pierre-Yves Jeannet, neuropédiatre. Il commencera à se concrétiser en 2006.

Quant au projet « Joysteer », voici quelques détails :

1998 :	idée du projet suggérée par l'ASRIM
1998 – 2002 :	travaux des étudiants de l'école d'ingénieurs de Bienne
2002 – 2005 :	étude technique de faisabilité
2005 – 2005 :	développement et construction des prototypes A et B
Printemps 2007 :	homologation en Allemagne et commercialisation

Les frais de ce projet s'élèvent à env. CHF 5 millions et sont financés pour moitié par la Confédération, soit la CTI – Agence de la promotion de l'innovation - ainsi que par la Loterie Romande, le TCS, AMAG, Love Ride, Forces de sécurité routière, SGMK, ASRIM et la FTAS.

Relation avec les autres associations et les instances politiques :

L'ASRIM établit en permanence des relations avec les autres associations et avec les personnalités politiques; voici quelques-uns des contacts mis en place en 2005:

- Représentation de l'ASRIM auprès de plusieurs associations, toutes liées à la défense des personnes avec handicap, dont par exemple AGILE et AVACAH.
- Dans le cadre de la création et mise sur pied des Forums Handicap Fribourg et Vaud, participation active aux séances des groupes de travail.
- Visites et conseils personnalisés à plusieurs membres de l'ASRIM pour le choix de véhicule et leurs modifications, ainsi que pour le choix de moyens auxiliaires adaptés.
- Visite en Allemagne de la maison PARAVAN, spécialisée dans la transformation et l'adaptation de véhicules pour les personnes à mobilité réduite.
- Participation au projet pilote Budget d'assistance.

Création, en collaboration avec plusieurs membres du comité et de l'équipe médicale de la brochure destinée à une meilleure prise en charge des myopathes en milieu thérapeutique.

- Représentation de l'ASRIM dans le GHI (Groupe Handicap Indépendant) et CAP CONTACT, difficiles négociations avec le SAN (Service des Automobiles et de la Navigation) vaudois, pour la modification des modalités d'octroi du macaron de stationnement, ainsi que l'abolition de la taxe automobile pour les personnes à mobilité réduite ayant besoin de leur véhicule journalièrement.

Téléthon :

Il est important de souligner également que sans l'apport financier important de la Fondation Téléthon Action Suisse, l'ASRIM serait dans l'obligation de faire des choix difficiles quant aux soutiens à accorder. L'ASRIM continue donc, action après action, à soutenir la logistique et les structures mises en place au fil du temps.

Aubonne, le 12 juin 2006

Lilo Piguet, secrétaire générale



Schweizerische Gesellschaft für Muskelkranke SGMK

Die Schweizerische Gesellschaft für Muskelkranke SGMK hat ihr Engagement auch im Jahr 2005 konsequent an ihrem Hauptanliegen ausgerichtet: einer Zukunft, in der sämtliche Menschen mit einer Muskelkrankheit bestmöglich leben können – selbstbestimmt und gleichgestellt. Dank einem vielseitigen Einsatz ist es der Gesellschaft für Muskelkranke gelungen, für Muskelkranke und mit ihnen wiederum schöne Erfolge zu erzielen, unter anderem einen Zuwachs an Mitgliedern: Ende 2005 zählte die Gesellschaft für Muskelkranke 1057 Mitglieder (davon 517 Betroffene, 313 Angehörige, 225 Gönner- und 2 Ehrenmitglieder).

Öffentlichkeitsarbeit verstärkt und professionalisiert

Die breite Bevölkerung weiss zu wenig über Muskelkrankheiten. Umso wichtiger ist es, sie für die Bedürfnisse der Betroffenen zu sensibilisieren. Darum hat die Gesellschaft für Muskelkranke zum einen ihren Auftritt verstärkt, zum andern mit der Anstellung einer Fachperson ihre Öffentlichkeitsarbeit professionalisiert. In diesem Sinne war die Gesellschaft für Muskelkranke wieder an einer Reihe von publikums- und medienwirksamen Anlässen präsent, von Benefizauftritten mit Clown Dimitri und der Jazzband „New Harlem Ramblers“ über die Teilnahme am Love Ride (grösstes Motorrad-Treffen der Schweiz) bis hin zu Fachveranstaltungen wie dem Basler Muskel-Colloquium „Myopathien in der Praxis“ am Universitätsspital. Ausser im Zusammenhang mit diesen Veranstaltungen und nebst der Zeitschrift „info“ hat die Gesellschaft für Muskelkranke Öffentlichkeitsarbeit auch mit Hilfe von Projekten gemacht, in denen Muskelkranke ihren Alltag hautnah erlebbar machen – so mit der Herausgabe des Buchs „halb so rosig“ und der Unterstützung des Films „Der beste Tänzer“, in deren Zentrum jeweils eine muskelkranke Person steht. Zudem wurde der Jahresbericht erstmals gezielt als Image-Broschüre konzipiert und verwendet, und zwar mit Erfolg: Im Herbst 2005 hat die internationale Expertenjury des Design-Zentrums Nordrhein-Westfalen (D) den SGMK-Jahresbericht 2004 ausgezeichnet und ihm für „herausragende Arbeit“ und „hohe Designqualität“ den „red dot award: communication design 2005“ verliehen.

Durchbruch für das Projekt „Regionale Muskelzentren CH“

Seit 2002 verfolgt die Gesellschaft für Muskelkranke das Projekt „Regionale Muskelzentren CH“. Sein Ziel: Alle muskelkranken Menschen sollen in ihrer Region innert nützlicher Frist die zutreffende Diagnose erhalten sowie die nötige umfassende und multidisziplinäre Beratung und Betreuung finden. Das Jahr 2005 brachte hier den Durchbruch: die Unterzeichnung der

Verträge zur Eröffnung der Muskelzentren in Bern und St.Gallen. Die Standorte Zürich und Basel sollen bald folgen. Lanciert worden ist zudem der Aufbau des Netzwerks „myosuisse“, eines Verzeichnisses aller im Bereich Muskelkrankheiten engagierten Fachleute.

Die seit längerem angespannte wirtschaftliche Gesamtsituation schlägt sich auch bei der Gesellschaft für Muskelkranke nieder – unter anderem bei der Mittelbeschaffung. Die Gesellschaft für Muskelkranke hat wiederum gezielt um Gönner geworben, um damit längerfristig ein Standbein der Einnahmen sicherzustellen; die sich häufenden Naturkatastrophen im In- und Ausland haben diese Aufgabe allerdings erheblich erschwert. Im Weiteren hat die Gesellschaft für Muskelkranke ihr Engagement für TELETHON erneut intensiviert und sich bemüht, die Spendenaktion in der Deutschschweiz noch populärer zu machen.

Sicherstellung eines umfangreichen Dienstleistungsangebots

Als Kompetenzzentrum ist die Gesellschaft für Muskelkranke Anlaufstelle, Ansprechpartnerin und Informationsdrehscheibe für alle Fragen rund um Muskelkrankheiten. Die Mitglieder der Geschäftsstelle haben auch 2005 wieder umfassend informiert, beraten und unterstützt – sowohl Betroffene und ihre Angehörigen als auch Fachpersonen, weitere interessierte Kreise und nicht zuletzt die Öffentlichkeit. Im Rahmen ihrer Möglichkeiten hat die Gesellschaft für Muskelkranke zudem wieder finanzielle Direkthilfe geleistet und über 30 Gesuche um Zuwendungen bearbeitet und an das Love Ride Committee weitervermittelt. Die Gesellschaft für Muskelkranke koordiniert und unterstützt über 30 Selbsthilfegruppen. Deren Mitglieder kamen 2005 rund 90-mal zusammen, um Erfahrungen auszutauschen und die Gemeinschaft zu stärken. Für die Leiterinnen und Leiter dieser Gruppen wurde zum „Auftanken“ wieder ein „Boxenstopp“ organisiert, von dem sie viele Anregungen mit nach Hause nehmen konnten.

Ein weiteres wichtiges Angebot der Gesellschaft für Muskelkranke sind Freizeitaktivitäten und Ferien für Kinder, Jugendliche und Erwachsene. Diese Lager und Kurse bedeuten für Muskelkranke eine willkommene Abwechslung im Alltag – und eine Entlastung für Eltern, Angehörige und Pflegende. Die Leiterinnen und Leiter scheuen keine Mühe, den Teilnehmenden abwechslungsreiche und bedürfnisgerechte Programme zu bieten, sei es in der Natur oder vor dem Computer. 2005 wurden fünf solcher Angebote durchgeführt, mit 63 Betroffenen und 115 Betreuungspersonen. Die ZEWO-zertifizierte Gesellschaft für Muskelkranke setzt alles daran, für ihre Mitglieder weiterhin mit umfassenden Dienstleistungen da zu sein. Darum ist es in Zeiten knapper finanzieller Mittel für soziale Belange ihr grosses Bestreben, den Aufwand weiter zu optimieren und den Ertrag möglichst zu steigern.

Nouvelles du Centre Neuromusculaire Européen (www.enmc.org)

Le Centre Neuromusculaire Européen, en anglais *European NeuroMuscular Center (ENMC)*, créé à l'initiative de l'Alliance européenne des Sociétés de dystrophie musculaire à Paris en 1989, est soutenu actuellement, par ordre d'importance de leur contribution financière, par l'Association Française contre la Myopathie, Téléthon Italie, VSN et PBF (Hollande), Muscle Dystrophy Association (Grande Bretagne), notre Fondation, ainsi que par des institutions semblables en Allemagne, Autriche et Danemark.

Ce centre est dirigé par un comité exécutif. Son président est le représentant autrichien Wolfgang Samesch. Le comité exécutif est aidé dans les tâches de routine par un bureau situé à Baarn en Hollande, dans les locaux de l'Association des Myopathes de ce pays (VSN). Le comité de recherche, qui décide du programme scientifique et du soutien à donner pour l'organisation des Workshops, est dirigé par le Dr A. Urtizbera, France.

Le représentant de notre Fondation à ce comité est le Prof. J-M. Burgunder de Berne tandis que le soussigné siège au Comité exécutif. Le mandat de M. Burgunder est arrivé à son terme. Il faudra proposer un successeur. Les progrès de la recherche fondamentale permettant d'envisager des thérapies, l'ENMC a décidé de créer un réseau d'essais clinique. Le professeur Richard Hughes est le médiateur de ce réseau.

Les workshops demeurent l'activité principale du Centre; 139 ont été organisés jusqu'ici avec une participation internationale, y compris de notre pays. Pour 2005, 8 séminaires se sont déroulés. Les thèmes traités depuis 1989 se trouvent dans le tableau ci-dessous.

Jacques Rognon

Topics of 139 Workshops (1990 – 2005)

Amyotrophie Lateral Sclérosis	5
Charcot-Marie-Tooth	8
Congenital Muscular Dystrophy	8
Duchenne Muscular Dystrophy	8
Emery-Dreifuss Muscular Dystrophy	7
Facioscapulohumral Dystrophie	5
Limb-Girdle Muscular Dystrophie	4
Mitochondrial Myopathies	6
Myotubular Myopathy	5
Spinal Muscular Atrophy	13
Clinical Trial	9
Others	61

Executive Committee

Mr. W. Samesch, Chairman (Austria)
Dr. A. Ambrosini (Italy)
Dr. J-P. Weber (Germany)
Mr. R. Gerschtanowitz (The Netherlands)
Dr. J. Rahbek (Denmark)
Dr. J. Rognon (Switzerland)
Ms. S. Salama (France)
Mr. P. Streng (The Netherlands)
Mr. P. Butcher (UK)

Research Committee

Dr. A. Urtizberea (Chairman) (France)
Prof. E. Bertini (Italy)
Prof. R. Bittner (Austria)
Prof. K. Bushby (U.K.)
Dr. P. Guicheney (France)
Prof. R.A.C. Hughes (U.K.)
Prof. I. Illa (Spain)
Prof. B. Reitter (Germany)
Dr. J. Vissing (Denmark)

Staff

Dr. Andoni Urtizberea, Research Director
Prof. Richard Hughes, Mediator ENMC Clinical Trial Network
Dr. Patricia Gosling, PhD, Research Manager
Ms. Annelies Zittersteijn, Management Assistant
Ms. Rose-Marie van der Voort, Workshop Assistant

Dr. J. Andoni Urtizberea, MD, Research Director

Dr. Urtizberea is currently affiliated with Hopital Marin (Hendaye, France) and until 2005 was active as Medical Director and Head of the Division of Myology at the Muscular Dystrophy Association (AFM), France. He was appointed Research Director of the ENMC in 1999

Volete diventare membro sostenitore della nostra Fondazione?

La Fondazione svizzera di ricerca sulle malattie muscolari, creata nel 1985, ha lo scopo di promuovere in Svizzera la ricerca sulle malattie muscolari. I fondi raccolti, che provengono in gran parte dal TELETHON e dai doni versati da imprese o lotterie, permettono di finanziare nove a dieci borse per una ricerca all'anno. Si potrebbe finanziare una in più se 1000 à 1500 sostenitori versassero un contributo annuo di **fr. 50.-**.

Volete aiutarci a raggiungere questo scopo?

In questo caso, vi ringraziamo e vi saremmo grati di compilare il formulario qui giunto. La documentazione vi sarà inviata a casa.

Questo impegno può essere disdetto in qualsiasi momento per iscritto.

Vogliate spedire questa iscrizione al seguente indirizzo:

Fondazione svizzera di ricerca sulle
malattie muscolari
Jordils 4
2016 **Cortailod**

----- ✂ -----

Desidero diventare membro sostenitore della Fondazione svizzera di ricerca sulle malattie muscolari

(In maiuscola prego)

Cognome: _____ Nome: _____

Via: _____

Codice postale: _____ Città: _____

Firma: _____

Wollen Sie Gönner/Gönnerin unserer Stiftung werden?

Die 1985 gegründete Schweizerische Stiftung für die Erforschung der Muskelkrankheiten hat sich zum Ziel gesetzt, die Forschung auf dem Gebiet der Muskelkrankheiten in der Schweiz zu fördern. Das bis heute erreichte Kapital stammt grösstenteils aus der Sendung "Téléthon" sowie von Firmen und der Landeslotterie und es ermöglicht uns, alljährlich neun bis zehn Stipendien auszurichten. Wir könnten sogar ein weiteres Stipendium finanzieren, wenn 1000 bis 1500 Gönner jährlich je **Fr. 50.–** dazu beitragen würden.

Wollen Sie uns dabei helfen?

Wenn ja, bitten wir Sie, untenstehenden Abschnitt auszufüllen. Im voraus herzlichen Dank. Sie erhalten dann die Dokumentation zugeschickt.

Diese Spendenverpflichtung kann jederzeit schriftlich gekündigt werden.

Schicken Sie bitte diese Anmeldung an die folgende Adresse:

Schweizerische Stiftung für die Erforschung
der Muskelkrankheiten
Jordils 4
2016 **Cortailod**



Ich möchte Gönner/Gönnerin der Schweizerischen Stiftung für die Erforschung der Muskelkrankheiten werden.

(Blockschrift bitte)

Name: _____ Vorname: _____

Strasse: _____

PLZ: _____ Ort: _____

Unterschrift: _____

Voulez-vous devenir membre bienfaiteur de notre Fondation?

La Fondation suisse de recherche sur les maladies musculaires créée en 1985 a pour but de promouvoir en Suisse la recherche sur les maladies musculaires. Les fonds recueillis, qui proviennent en grande partie du Téléthon et de dons uniques versés par des entreprises ou des loteries, permettent de financer neuf à dix bourses de recherche par année. On pourrait en financer une de plus si 1000 à 1500 bienfaiteurs s'engageaient à verser une contribution annuelle de **50 Frs.**

Voulez-vous nous aider à atteindre ce but?

Si oui, nous vous en remercions et vous prions de remplir le formulaire ci-dessous. Vous recevrez prochainement une documentation.

Cet engagement peut être en tout temps résilié par écrit.

Veuillez envoyer cette inscription à l'adresse suivante:

Fondation suisse de recherche sur les
maladies musculaires
Jordils 4
2016 **Cortailod**

..... ✂

Je désire devenir membre bienfaiteur de la Fondation suisse de recherche sur les maladies musculaires.

(Majuscules svp)

Nom: _____ Prénom: _____

Rue: _____

No postal: _____ Lieu: _____

Signature: _____