

Restauration de la fonction des mitochondries dans des modèles de souris de formes familiales de SLA liées aux mutations dans le gène SOD1 par le biais de manipulations génétiques visant la voie moléculaire p66Shc

Appel à projets 2009 Subvention: 100 000 € Durée du projet: 2 ans

Investigateur: Maria Teresa Carri, Université "Tor Vergata", Rome, Italie

Point sur les résultats Décembre 2012

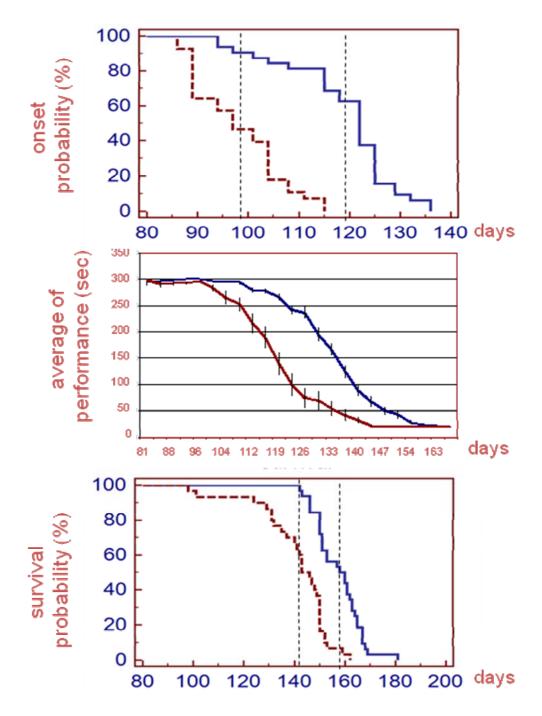
Un grand nombre d'études montrent que dans la SLA, une des anomalies initiales est située au niveau des mitochondries qui sont des organites intracellulaires. Ces organites sont particulièrement importants dans la vie des neurones moteurs parce qu'ils possèdent la capacité de convertir les nutriments en énergie, qu'ils jouent également un rôle essentiel dans le métabolisme du calcium et dans le stress oxydatif, donc dans le contrôle de la survie cellulaire. Le dysfonctionnement des mitochondries est observé de façon précoce chez les patients (et dans des modèles expérimentaux de la SLA), il provoque la mort des neurones, qui sous-tend l'apparition de la paralysie et la mort des patients. Dans ce projet, nous avons essayé de restaurer la fonction mitochondriale dans des modèles de souris porteuses de gènes mutés induisant la SLA, en éliminant par manipulation génétique, une protéine appelée p66shc qui contrôle le stress oxydatif et les altérations mitochondriales dans les cellules. Nous avons pu démontrer que la suppression de cette protéine améliore la fonction mitochondriale, retarde l'apparition des signes cliniques, améliore les performances motrices et prolonge la survie de ces souris transgéniques SLA modélisation et ce de façon très significative sur l'ensemble des paramètres. Nous avons également pu comprendre pourquoi cette protéine est importante dans la SLA et trouver au moins une partie des voies moléculaires sous-jacentes aux altérations mitochondriales.

Nos résultats fournissent la preuve de principe pour une nouvelle stratégie d'intervention thérapeutique dans la SLA. Nous envisageons de poursuivre cette voie de recherche par la mise en œuvre d'une étude pré-clinique sur l'inhibition pharmacologique de la voie p66shc.









Rouge: Souris SLA (exprimant ALS-G93ASOD1)
Bleu: Souris identique à celle ci-dessous mais sans p66Shc







ETUDE DE LA FONCTION DES MITOCHONDRIES DANS DES MODÈLES DE SOURIS DE FORMES FAMILIALES DE SLA LIÉES AUX MUTATIONS DANS LE GÈNE SOD1 PAR LE BIAIS DE MANIPULATIONS GÉNÉTIQUES VISANT LA VOIE MOLÉCULAIRE P66SHC

MT. Carri, Italie

Subvention: 100 000 €

Récemment, il a été prouvé que certains organelles intracellulaires, appelés mitochondries, font parties des principaux sites lésés au sein des motoneurones et astrocytes observés dans la SLA. Les mitochondries constituent « les piles de la cellule » grâce à leur habileté à transformer les nutriments en énergie. Elles jouent aussi un rôle essentiel dans le métabolisme du calcium intracellulaire, dans le stress oxydatif et dans le contrôle de l'apoptose (mort programmée de la cellule). Les anomalies mitochondriales sont observées tôt chez les patients (ainsi que dans les modèles expérimentaux de SLA) et causent la mort des motoneurones qui conduit ensuite à un début de paralysie et enfin au décès du patient.

Dans ce projet, nous proposons d'essayer de préserver la fonction des mitochondries dans des modèles de souris de formes familiales de SLA liées aux mutations dans le gène SOD1 par le biais de manipulations génétiques visant la voie moléculaire p66Shc, base du stress oxydatif et du dommage des mitochondries.

Même s'il s'agit ici d'une étude préclinique, nous pensons que le développement de nouvelles stratégies visant à intercepter les dégâts intracellulaires dus à l'action du mutant SOD1 sur les mitochondries pourra déboucher sur la mise en place de nouvelles approches thérapeutiques pour la SLA, y compris pour les formes sporadiques de la maladie, qui sont plus fréquentes et où les dégâts des mitochondries ne sont pas liés aux mutations du gène SOD1.

Equipe

Maria Teresa Carri (Investigateur principal -photo a gauche ci-dessous) est professeur de biochimie à l'Université de Rome « Tor Vergata » en Italie. Elle est l'auteur d'une quarantaine de publications sur la SLA parues dans des journaux scientifiques internationaux.







De gauche à droite : M.T. Carri, M. Nencini-technicien, A. Ferri-assistant Professeur, M. Cozzo-lino-chercheur Post-Doc et I. Amori et M. Grazia Pesaresi – toutes deux étudiantes en thèse. Ces scientifiques font tous partis de l'équipe dirigée par le professeur Carri et travaillent sur le projet.

