



## Identification des gènes oculaires spécifiques avec propriétés neuroprotectives pour le développement de thérapies dans la SLA

**Investigateur Principal : Stefania Corti, Milan, Italie**

**Autre Investigateur : Eva Hedlund, Stockholm, Suède**

**Financement : 128,000€**

**Durée du projet : trois ans**

La sclérose latérale amyotrophique (SLA) est une maladie caractérisée par la dégénérescence sélective et progressive des motoneurons somatiques (MNs). Cependant, ce ne sont pas tous les MNs qui dégénèrent dans la SLA ; certains groupes de MNs, y compris ceux du noyau oculomoteur qui contrôle les mouvements des yeux sont épargnés. Les raisons de cette vulnérabilité différentielle entre les MNs demeurent inconnues. L'identification des mécanismes permettant de protéger les neurones oculomoteurs de la dégénérescence pourrait mener à des thérapies de prévention de la perte progressive de MNs dans la SLA. À l'aide d'une analyse de l'expression génique des MNs ayant une vulnérabilité différente, nous avons précédemment identifié de nombreux gènes qui ont une expression restreinte dans les neurones oculomoteurs (OM) et l'absence de gènes dans les neurones touchés. Il a été démontré que l'expression restreinte du gène spécifique aux OM de la parvalbumine protège les MNs de la dégénérescence. Nos données confirment l'expression restreinte de ce gène dans les OM. De plus, nos études montrent que d'autres facteurs de transcription sont restreints comme la Guanine Déaminase ou le facteur de croissance insuline-like II peuvent rendre vulnérables des MNs résistants à la dégénérescence. Notre objectif est maintenant de mieux caractériser les propriétés de protection possibles des molécules spécifiques aux OM afin de développer une nouvelle approche thérapeutique pour la SLA. À l'aide de la thérapie génique, nous examineront si l'introduction de gènes spécifiques des OM dans des MNs vulnérables au niveau de la colonne vertébrale peut induire une résistance à la dégénérescence. Nous combinons des approches *in vitro* et *in vivo*, en utilisant des

**La thérapie génique** est l'insertion de nouveaux gènes dans les cellules et les tissus d'un individu pour modifier l'expression du gène de cet individu. Son principal objectif est de traiter une maladie, il peut s'agir d'une maladie héréditaire dans laquelle le gène altéré est remplacé par un gène fonctionnel mais aussi de l'insertion d'un gène qui code pour une protéine thérapeutique. Bien que cette technologie soit encore à ses débuts, elle a déjà été utilisée avec un certain succès. Les avancées de la recherche scientifique cherchent à faire évoluer la thérapie génique vers une thérapie utilisable en médecine courante.





motoneurones spécifiques sur des modèles de rongeurs et différents essais de toxicité pour augmenter la possibilité de définir des gènes cibles efficaces en thérapeutique.

Ce projet de recherche est réalisé grâce à une collaboration entre l'université de Milan en Italie (Stefania Corti) et l'Institut Karolinska en Suède (Eva Hedlund).

**Stefania Corti** est Professeur assistant en Neurologie, dans le département des sciences neurologiques de l'université de Milan. Diplômée de médecine et de chirurgie, elle s'est spécialisée en neurologie et a passé un doctorat en médecine moléculaire. En 2005, elle a travaillé comme chercheur invité à l'Institut des cellules souche dans l'Université du Minnesota aux Etats Unis. Depuis 2006, elle dirige le laboratoire des cellules souches neurales dans le département des Sciences neurologiques de l'Université de Milan.



**Les cinq publications du Dr. Corti les plus importantes pour cette recherche sont:**

Riboldi G, Nizzardo M, Simone C, Falcone M, Bresolin N, Comi GP, **Corti S**. ALS genetic modifiers that increase survival of SOD1 mice and are suitable for therapeutic development.

**ProgNeurobiol.** 2011;95(2):133-48.

**Corti S**, et al., Systemic transplantation of c-kit+ cells exerts a therapeutic effect in a model of amyotrophic lateral sclerosis. **HumMolGenet.** 2010 Oct 1;19(19):3782-96.

**Corti S**, Nizzardo M, Nardini M, et al. Embryonic stem cell-derived neural stem cells improve spinal muscular atrophy phenotype in mice. **Brain.** 2010 Feb; 133(Pt 2):465-81.

**Corti S**, et al. Motoneuron transplantation rescues the phenotype of SMARD1 (spinal muscular atrophy with respiratory distress type 1). **J Neurosci.** 2009 Sep 23;29(38):11761-71.

**Corti S**, Nizzardo M, Nardini M, et al. Neural stem cell transplantation can ameliorate the phenotype of a mouse model of spinal muscular atrophy. **J Clin Invest.** 2008 Oct;118(10):3316-30.



**Eva Hedlund** est professeur de neurobiologie associée dans le département de Neurosciences à l'Institut Karolinska en Suède. Elle a un doctorat en endocrinologie moléculaire de l'Institut Karolinska. En 2001-2002, elle a été boursier postdoctoral au département de psychiatrie, UCLA School of Medicine, en Californie aux Etats Unis. De 2002 à 2007, elle a travaillé comme chercheur post-doctoral au Centre pour la recherche de la neurorégénération à la Harvard Medical School, au Massachussets aux Etats Unis et en 2007 elle a été promue instructeur. Depuis 2011 elle dirige un laboratoire de maladie du neurone moteur dans le département de Neurosciences de l'Institut Karolinska.



**Les cinq publications du Pr. Hedlund les plus importantes pour cette recherche sont :**

Deng Q, Andersson E\*, **Hedlund E\***, Alekseenko Z, Coppola E, et al (2011) Specific and integrated roles of Lmx1a, Lmx1b and Phox2a in ventral midbrain development. *Development* **138**:3399-3408. \* Equal contribution

<sup>4</sup>Panman L, <sup>4</sup>Andersson E, <sup>5</sup>Alekseenko Z, <sup>5</sup>**Hedlund E**, <sup>5</sup>Kee N, <sup>5</sup>Mong J, <sup>5</sup>Uhde C, et.al. (2011) Transcription factor-induced lineage selection of stem cell-derived neural progenitor cells. *Cell Stem Cell* **3**:663-675. <sup>4,5</sup>Equal contribution

**Hedlund E\***, Karlsson M, Osborn T, Ludwig W and Isacson O\* (2010) Global gene expression profiling of somatic motor neuron populations with different vulnerability identify degenerative and protective molecules. *Brain* **133**:2313-2330.\* corresponding authors.

**Hedlund E\***, Pruzak J, Lardaro T, Ludwig W et.al. (2008) Embryonic stem (ES) cell-derived Pitx3-eGFP midbrain dopamine neurons survive enrichment by FACS and function in an animal model of Parkinson's disease. *Stem Cells* **26**:1526-1536. \*corresponding. authors

<sup>#</sup>Wernig M, Zhao J-P, Pruzak J, **Hedlund E**, Fu D, Soldner F, Broccoli V, Constantine-Paton M, Isacson O and Jaenisch R (2008) Neurons derived from reprogrammed fibroblasts functionally integrate into the fetal brain and improve symptoms of rats with Parkinson's disease. *PNAS* **105**:5856-5861. <sup>#</sup>Received the **Cozzarelli Prize** as an exceptional paper.