



## Rôle du C9ORF72 dans la protéostase

**Investigateur: Kurt De Vos, Sheffield, Royaume Uni**

**Subvention: 122 000€**

**Durée du projet: deux ans**

Les expansions de répétitions de l'hexanucléotide GGGGCC dans le gène C9ORF72 sont le défaut génétique le plus fréquent trouvé dans les cas de SLA familiales. Ce défaut est aussi le facteur de risque génétique le plus important pour la forme la plus commune, non familiale, de SLA, la forme sporadique. La protéine C9ORF72 n'est pas encore caractérisée et sa fonction cellulaire est inconnue mais étant hautement conservée chez les vertébrés, sa fonction est vraisemblablement importante. Établir comment cette mutation dans C9ORF72 provoque la maladie est essentielle pour mieux comprendre le processus pathogénique. Une possibilité est que cette mutation induit une moindre production de la protéine. Si c'était le cas, il n'y aurait pas assez de protéine C9ORF72 pour fonctionner dans la cellule et cela pourrait être la cause de la maladie. Pour découvrir ces mécanismes nous devons d'abord identifier les fonctions cellulaires de la protéine C9ORF72. L'objectif de cette étude est de trouver le rôle de cette protéine. Les expériences préliminaires réalisées dans notre laboratoire montrent que la protéine C9ORF72 est impliquée dans le nettoyage des vieilles protéines cellulaires ou des protéines cellulaires ne fonctionnant pas bien. Nous rechercherons cela à l'aide de multiples méthodes établies dans notre laboratoire comme l'immunoprécipitation, l'utilisation de ligands et la microscopie. Nous allons aussi rechercher si d'autres protéines se lient aux C9ORF72, cela pourrait également nous fournir des indications sur sa fonction. L'ensemble des ces

### **Que veut dire protéostase ?**

*L'équilibre du réseau de protéines est un processus complexe mettant en jeu, la biosynthèse, pliage, translocation, assemblage/désassemblage et dégradation des protéines. Ce réseau qui qu'intégré dans la cellule, est sensible aux voies de signalisation qui contrôlent le développement et le vieillissement. La protéostase décrit des processus chimiques et biologiques fondamentaux qui sont liés entre eux et qui contrôlent ensemble les activités cellulaires des protéines dans l'espace et dans le temps.*





travaux nous permettra de progresser dans la compréhension de la fonction de la protéine C9ORF72 et de son rôle dans la SLA.

La recherche sera effectuée au **Sheffield Institute for Translational Neuroscience (SITraN)** de l'Université de Sheffield. SITraN est un nouvel institut inauguré en novembre 2010, avec l'objectif de lutter contre les maladies du motoneurone et les autres maladies neurodégénératives courantes du système moteur. Sa vision est de former un institut ayant la masse critique nécessaire et les installations pour exploiter le potentiel de la neuroscience moderne, l'ère « post génome » et les avancées de la recherche biomédicale thérapeutique avec un focus spécifique sur ce groupe de maladies dévastatrices. La mise en place de SITraN à Sheffield offre la possibilité d'une approche coordonnée pour l'élaboration et l'expérimentation de nouvelles approches thérapeutiques basées sur des cibles rationnelles et une efficacité prouvée en préclinique.

**Kurt De Vos** est maître de conférences en Neurosciences translationnelles au SITraN. Ses travaux principaux dans le domaine des maladies neurodégénératives humaines sont la caractérisation de défauts de transport axonal mitochondrial dans des modèles de SLA (De Vos et al., 2007 ; Morotz et al., 2012) et de paraplégie spastique héréditaire (Kasher et al., 2009) ; l'étude de l'influence des mutations dans le gène FUS qui causent les formes familiales de SLA sur la biologie de FUS (Vance et al., 2009) . Il a récemment identifié comme nouvelle piste pathogénique pour la SLA, des contacts entre le réticulum endoplasmique et les mitochondries (De Vos et al., 2012).

