



## ETUDE DU RÔLE DU TDP43, NOUVELLE MUTATION DE GÈNE RÉCEMMENT IDENTIFIÉE POUR LA SLA, DANS LES MOTONEURONES

E Fischer, Angleterre

*subvention : 100 000 €*

Certaines formes de Sclérose Latérale Amyotrophique (SLA) sont dues à une mutation située sur un gène particulier. Cette mutation peut être transmissible donnant lieu aux formes familiales de SLA. Un de ces gènes muté est celui de la super-oxyde dismutase 1 (SOD1). Récemment en 2008 et 2009, plusieurs publications scientifiques ont démontrées l'existence d'un autre gène muté responsable de SLA appelé TDP43.

SOD1 et TDP43 sont tous les deux très importants dans la compréhension des mécanismes à l'origine de la SLA car ils donnent la possibilité d'explorer les anomalies biologiques en cherchant l'impact de ces mutations sur les mécanismes normaux. Pour TDP43, comparativement, peu de choses sont connues sur sa fonction, mise à part le fait d'être impliqué dans la réplication de l'Acide Ribo Nucléique, molécule clef pour différents aspects de la synthèse des protéines de toutes les cellules dont les motoneurones.

Lorsque l'on découvre une nouvelle mutation dans un gène pour une maladie humaine, l'étape suivante est d'essayer de comprendre son rôle et les anomalies biologiques résultant de la mutation en créant une mutation identique sur le même gène dans un modèle murin. Cette approche est pertinente car l'homme et la souris ont des gènes quasiment identique du fait de l'origine commune des êtres vivants, de plus les gènes font les mêmes choses et donnent les mêmes instructions aux cellules. Beaucoup de laboratoires sont en train de développer des modèles de souris génétiquement modifiées appelées souris transgéniques pour avancer dans la connaissance de TDP43. Même si ces modèles pourront être très utiles, ils présentent une problématique majeure, soit ils obtiennent des taux très élevés de protéines anormales TDP43 ou pas de protéine du tout. Notre groupe a mis au point un modèle murin génétiquement modifié unique qui mime plus parfaitement la physiologie humaine. Cette souris, de façon identique à ce qui a été trouvé pour les patients porteurs de la mutation, a une seule mutation sur le gène codant pour TDP43. Ce modèle murin innovant va apporter d'utiles compléments d'informations par rapport aux modèles transgéniques existants et aider à la recherche en thérapies conventionnelles aussi bien que pour la recherche en thérapie génique.





## EN RÉSUMÉ

Nous avons mis au point un projet de recherche sur 3 ans avec un chercheur post doc qui a pour but de caractériser un important et nouveau model murin de la SLA causée par la protéine TDP43 qui mime au niveau physiologique et biochimique les effet des mutations retrouvées chez les patients atteints de SLA. Forts de l'expérience acquise en ce domaine par notre laboratoire et de l'expertise mondialement reconnue de nos collaborateurs, nous étudierons cette souris génétiquement modifiée afin de mettre à la disposition de la communauté scientifique un nouvel outil de recherche innovant ainsi qu'une ressource pour le développement de nouvelles thérapeutiques. Ce projet est le début d'une étude à long terme et bien plus large ayant comme objectif la création de nouveaux modèles murins pour comprendre la SLA. Sans le financement de ce projet initial de 3 ans, nous ne pourrions pas capitaliser sur la découverte de la mutation ou simplement effectuer les analyses décrites dans ce projet nécessaires pour mettre ce nouveau modele murin au profit de la communauté scientifique spécialiste de la SLA.

## EQUIPE

Le Professeur Elisabeth Fisher et le Professeur Linda Greensmith travaillent à l'Institut de Neurology de l'University College London (UCL), centre de neuroscience multidisciplinaire reconnu pour ses nombreux travaux et publications et atteignant en Angleterre la cotation la meilleure (4\*). Avec l'Hôpital National de Neurologie et Neurochirurgie, adjacent, l'Institut est l'un des centres prééminent en neurosciences mondialement. Elisabeth Fisher travaille dans le département des maladies neurodégénératives qui se situe au sein du centre Prion du MRC dirigé par le Pr John Collinge. Linda Greensmith travaille dans le département Sobell des sciences du motoneurone et mouvements anormaux et dirige un laboratoire spécialisé dans l'étude de la cellule et des systèmes biologiques des neurones périphériques avec un intérêt particulier pour la SLA. Dr Abraham Acevedo est directeur de programme à l'unité « génétique des mammifères » Mammalian Genetics au sein du centre MRC (Medical Research Council) Cette unité est spécialisée dans les modèles de souris génétiquement modifiés et pionnière dans l'utilisation de la souris transgénique ENU qui développe des nouveaux modèles pour l'étude des maladies humaines avec une vaste expertise en génétique neuro-comportementale.





## Comprendre le rôle de la mutation TDP43 dans les motoneurones en créant un modèle murin innovant.

**Appel à Projets 2009**

**Subvention: 100 000 €**

**Durée du Projet: 2 ans**

**Investigateurs:** Elizabeth Fisher (PI), Linda Greensmith, UCL Institute of Neurology, Londres; & Abraham Acevedo, MRC Harwell, Oxford

### **Point sur les résultats Décembre 2012**

Le gène TDP43 a été identifié comme cause de la SLA lorsqu'il est muté. Pour comprendre la biologie de TDP43, l'altération produite par la mutation et ses conséquences, il est nécessaire de disposer de modèles animaux pertinents.

Nous avons caractérisé des souris porteuses d'une seule mutation sur le geneTdp43, reproduisant ce qui est trouvé chez l'homme.

Le financement de la Fondation Thierry Latran nous a permis d'étudier ces souris. Nous avons trouvé qu'elles avaient un défaut au niveau du métabolisme de l'ARN. Il est important de comprendre le mécanisme sous jacent car il est actuellement pensé que les anomalies de synthèse de l'ARN jouent un rôle important dans la pathogénie de la SLA. Le modèle murin que nous avons créé contribuera à ces études.