



## Implication des dysfonctionnements métaboliques dans la pathogénèse de la SLA

**Appel à Projets 2009**

**Subvention: 240 000 €**

**Durée du projet: 3 ans**

**Investigateurs:** Jean-Philippe Loeffler, INSERM Strasbourg, France & Pierre-François Pradat, Hôpital La Pitié-Salpêtrière, Paris, France

### Point sur les résultats - décembre 2012

Il est prouvé que la manifestation clinique des symptômes moteurs dans la SLA est précédée par des troubles du métabolisme général, tels que la consommation accrue d'oxygène et la perturbation du métabolisme des lipides. Dans cette étude, nous nous sommes intéressés au rôle de l'enzyme du muscle : stéaroyl-coenzyme-A désaturase-1 (SCD1), une enzyme clé impliquée dans la production d'acides gras mono insaturés, qui, à leur tour, sont le substrat pour la synthèse de plusieurs classes de lipides nécessaires à la viabilité des cellules. Comme les souris dépourvues de SCD1 montrent des altérations métaboliques similaires à celles observées dans la SLA, nous étudions les effets de la perte de SCD1 sur la fonction motrice dans la SLA.

Nous avons trouvé que SCD1 est diminuée dans le muscle de souris SLA. Aussi, nous avons observé que l'absence de SCD1 n'est pas préjudiciable en soi, mais augmente le nombre de fibres musculaires ayant un potentiel métabolique oxydatif plus élevé et l'expression des gènes qui maintiennent en condition la jonction neuromusculaire. Fait intéressant, une diminution de SCD1 par intervention génétique ou pharmacologique accélère la récupération des fonctions motrices après une lésion du nerf sciatique. Ainsi, SCD1 semble améliorer la capacité régénératrice de l'axe neuromusculaire.

Actuellement nous recherchons si de semblables anomalies du métabolisme des lipides sont présentes chez les malades SLA. Pour cela, nous avons recueilli une série d'échantillons sanguins. Nous pourrions déterminer l'activité de SCD1 mais aussi d'autres activités enzymatiques impliquées dans le métabolisme des acides gras dans cette population. Les résultats seront comparés à ceux d'une population de sujets sains. En parallèle, nous mesurerons l'expression de SCD1 et d'autres enzymes du métabolisme des acides gras dans des biopsies musculaires provenant de patients atteints de SLA..

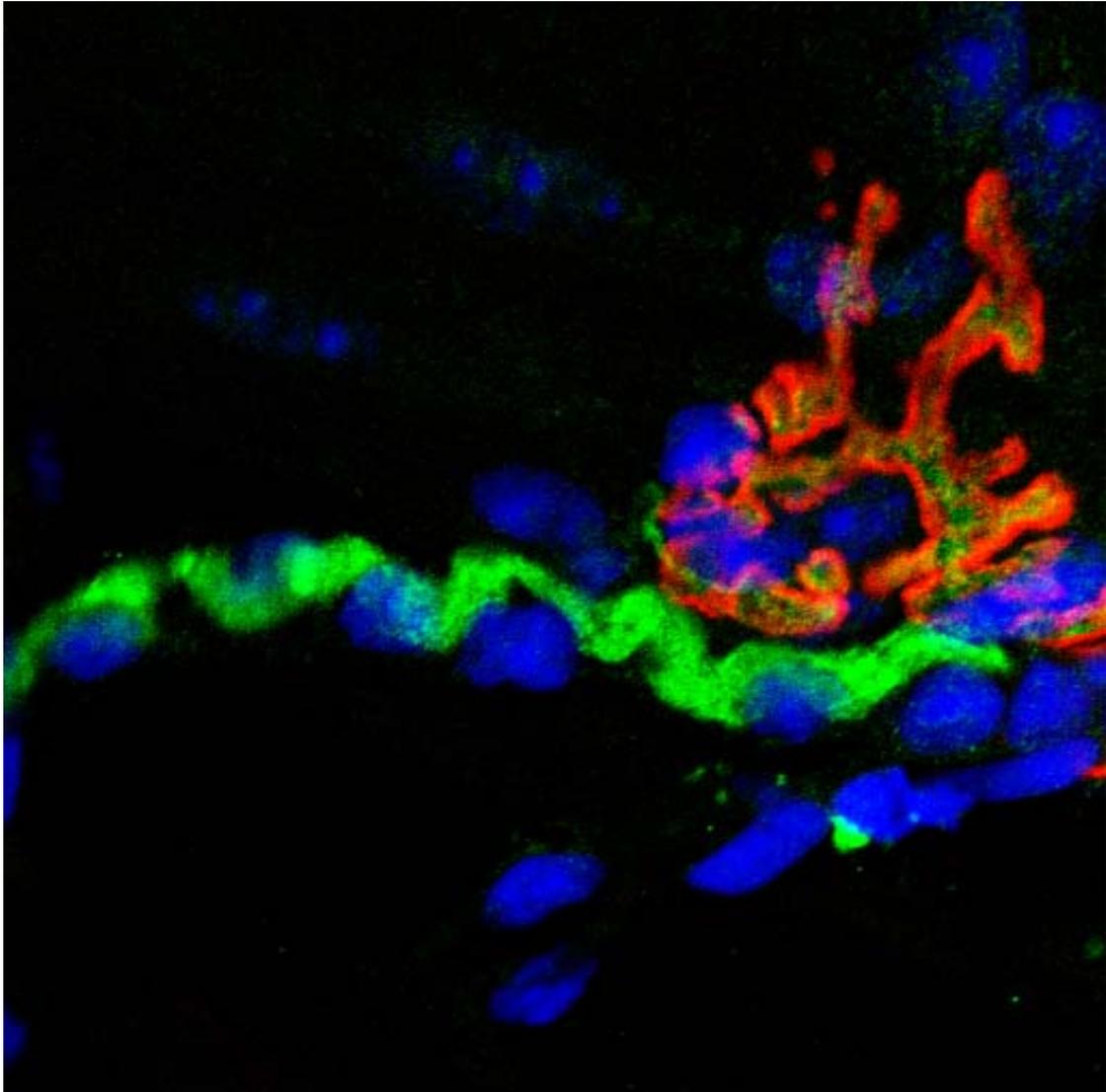


Photo d'une jonction neuromusculaire normale dans un muscle de souris dépourvue de SCD1, visualisée par immunofluorescence. L'axone du motoneurone apparaît en vert, la structure du muscle qui reçoit l'influx nerveux est en rouge. En bleu les noyaux des cellules musculaires



## IMPLICATION DES DYSFONCTIONNEMENTS MÉTABOLIQUES DANS LA PATHOGENÈSE DE LA SCLÉROSE LATÉRALE AMYOTROPHIQUE.

JP Loeffler, PF Pradat, France

Subvention : 240 000 €

La sclérose latérale amyotrophique ou SLA est une maladie neurologique chronique progressive qui touche sélectivement le système moteur des patients. Jusque très récemment, cette maladie était considérée comme une maladie dont l'origine était exclusivement liée à une atteinte des motoneurones. En effet, c'est la mort progressive de ces cellules nerveuses qui contrôlent la contraction des muscles (et donc les mouvements) qui conduit à une paralysie généralisée. Paradoxalement, dans le cas de la SLA, la diminution des capacités motrice est associée à une augmentation de la dépense énergétique. La SLA peut donc être considérée comme une maladie systémique et plusieurs travaux, dont les nôtres, montrent que des modifications précoces de la gestion des besoins énergétiques et du métabolisme lipidique précèdent les symptômes moteurs. De ce fait, le muscle squelettique, un tissu majeur de consommation énergétique, devient à nos yeux un acteur prépondérant dans cette pathologie. Selon nos hypothèses, les modifications métaboliques que nous avons découvertes, ont principalement pour origine ce tissu et participent directement à l'initiation et/ou au décours de la pathologie.

En 2009, avons d'ailleurs montré qu'un hypermétabolisme limité au seul muscle est suffisant pour induire une maladie du motoneurone. Ces observations nous conduisent maintenant à étudier en détail au niveau moléculaire les mécanismes qui sous tendent ces modifications métaboliques et, au bénéfice d'une action thérapeutique, de vérifier si ces mécanismes sont modulables par une approche pharmacologique.

L'objectif de ce projet est aussi de comprendre comment les altérations métaboliques associées à la SLA se mettent en place et contribuent à l'apparition et/ou à la progression de la pathologie pour finalement conduire à la mort sélective des motoneurones.

En faisant le lien entre métabolisme énergétique et mort des neurones, nous espérons ouvrir de nouvelles pistes thérapeutiques permettant de traiter cette maladie fatale contre laquelle nous sommes encore totalement démunis.

### EQUIPE

Le Dr Jean-Philippe Loeffler est le directeur de l'unité INSERM U692 « Signalisations moléculaires et neurodégénérescence » localisée à la faculté de médecine de Strasbourg. Ses travaux dans le domaine de la sclérose latérale amyotrophique (SLA) sont reconnus internationalement comme





l'attestent ses nombreuses publications dans des revues internationales de référence dans le domaine, les brevets déposés et ses invitations dans les congrès internationaux.

Le Dr Pierre-François Pradat est clinicien au Centre Référent pour la SLA à l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière à Paris. Ce centre accueille chaque année plusieurs centaines de patients et fait partie du réseau européen SLA pour la collecte et la gestion des échantillons biologiques pour la recherche biomédicale. Les travaux du Dr Pradat dans le domaine de la SLA font l'objet de nombreux articles dans des revues internationales de premier plan, certain d'entre eux en collaboration avec le Dr Loeffler et son équipe.