



INTERACTION ENTRE LES STEROÏDES ANDROGENIQUES ANABOLISANTS ET LE SIGNAL IGF-1 DANS LA SCLEROSE LATERALE AMYOTROPHIQUE

Maria Pennuto, Italie

Subvention : € 125 000

La sclérose latérale amyotrophique (SLA) est une maladie neurodégénérative causée par la perte des motoneurons supérieurs et inférieurs et une atrophie des muscles squelettiques. Nous avons montré précédemment que le muscle joue un rôle important dans la pathogénèse de la SLA et dans d'autres maladies neuromusculaires, et que l'induction au niveau musculaire d'une augmentation du signal du facteur de croissance insulino-mimétique (IGF-1) atténue l'atrophie du muscle liée à ces maladies.

L'observation que le risque de développer une SLA est plus élevé chez les hommes ainsi que chez les athlètes de haut niveau avec notre découverte que les cellules musculaires issues de patients atteints de la forme sporadique de la SLA (sSLA) expriment des niveaux anormaux de récepteurs aux androgènes, nous conduisent à émettre l'hypothèse que la dérégulation du signal androgène contribue à l'atrophie musculaire dans la SLA par un mécanisme qui implique l'altération du signal mIGF-1. Afin de tester notre hypothèse, nous allons poursuivre 3 objectifs spécifiques :

1) Déterminer les effets des androgènes sur des myocytes issus de patients atteints de sSLA

Notre hypothèse de travail, basée sur nos données préliminaires, est que les androgènes augmentent la toxicité dans la sSLA. Nous allons tester cela sur des cellules musculaires issues de patients atteints de sSLA, en mesurant la mort et la toxicité cellulaire. Nous pensons que nous pourrions ainsi déterminer l'effet d'une stimulation androgénique sur la viabilité de la cellule musculaire sALS.

2) Caractériser les effets des androgènes sur la pathogénie de la SLA

Notre hypothèse de travail est que les androgènes exacerbent l'atrophie musculaire dans la SLA via un mécanisme qui implique les récepteurs aux androgènes. Nous allons tester cela dans un modèle murin de SLA exprimant la mutation SOD1.

3) Evaluer l'impact d'une dérégulation androgénique sur le signal mIGF-1 dans le muscle SLA

Nous faisons l'hypothèse que les androgènes altèrent le signal IGF-1 favorisant ainsi l'atrophie musculaire via un mécanisme qui implique le facteur de transcription FOXO3a. Nous allons tester cela dans la souris mutante SOD1 et dans les cellules issues de patients atteints de sSLA.

Grâce à la recherche décrite dans ce projet, nous allons mettre en lumière le rôle des androgènes dans la sSLA. Le principal résultat attendu ici est l'identification des androgènes et du récepteur aux androgènes comme de nouveaux facteurs de risque pour la sSLA. De plus, nous allons déterminer le rôle de FOXO3a dans la pathogénie de la SLA, dans le contexte de l'atrophie musculaire et du signal androgène. La recherche proposée dans cette application ouvrira de nouvelles voies de traitement thérapeutiques basées sur l'utilisation d'anti-androgènes (approuvés par la FDA) dans la SLA.



ÉQUIPE

Le projet sera réalisé par la collaboration de 4 équipes de recherche :

Coordinateur : Maria Pennuto, PhD, Institut Italien de Technologie, Italie. Le groupe du Dr Pennuto est composé de Chiara Scaramuzzino (PhD) et Tanya Aggarwal (Etudiante).

Gillian Butler-Browne, PhD, Inserm/UMR7215 CNRS, France

Antonio Musarò, PhD, Université La Sapienza, Rome, Italie. L'équipe du Dr Musarò comprend les post-docs Gabriella Dobrowolny et Michela Aucello and Carmine Nicoletti, technicienne. Les étudiants et les doctorants seront aussi partiellement impliqués dans le projet.

Angelo Poletti, PhD, Université de Milan, Italie. Le groupe du Dr. Poletti comprend le Professeur-assistant Rita Galbiati, les post-docs Paola Rusmini, Daniela Sau, Valeria Crippa and Elena Bolzoni (Doctorante) Les étudiants seront aussi partiellement impliqués dans le projet.



Interaction entre les stéroïdes androgéniques anabolisants et le signal igf-1 dans la sclérose latérale amyotrophique

Appel à Projets 2010

Subvention: 125 000 €

Durée du Projet: 2 ans

Investigateurs: Maria Pennuto, Italian Institute of Technology, Italy, Angelo Poletti, University of Milan, Italy, Antonio Musaro, University La Sapienza, Rome, Italy, Gillian Butler-Browne, Inserm/UMR7215 CNRS, France

Point sur les résultats Décembre 2012

La dérégulation de la signalisation des androgènes pourrait contribuer au mécanisme de la SLA. Pour vérifier notre hypothèse, nous avons traité des souris exprimant la protéine mutée SOD1 avec un stéroïde anabolisant la nandrolone et réduit les taux sériques de testostérone par castration chirurgicale. Nous avons constaté que la castration améliore les performances motrices des souris mais étonnamment, nous avons constaté que la nandrolone améliorerait également leur fonction motrice. Pour élucider le mécanisme par lequel les androgènes exercent leurs effets dans ce modèle murin, nous avons analysé l'expression des protéines de choc thermique. Nous avons constaté que les motoneurons exprimant la SOD1 mutée exprimaient des niveaux élevés de la protéine de choc thermique B8 (PCTB8) et que la PCTB8 augmente la clairance de la protéine mutée SOD1. Nous avons aussi démontré que l'expression de la PCTB8 est régulée positivement par les œstrogènes. En conclusion, ces résultats encourageants ayant une implication thérapeutique évidente doivent être étudiés en termes de mécanisme. La régulation des PCT par les stéroïdes sexuels est une option attrayante.

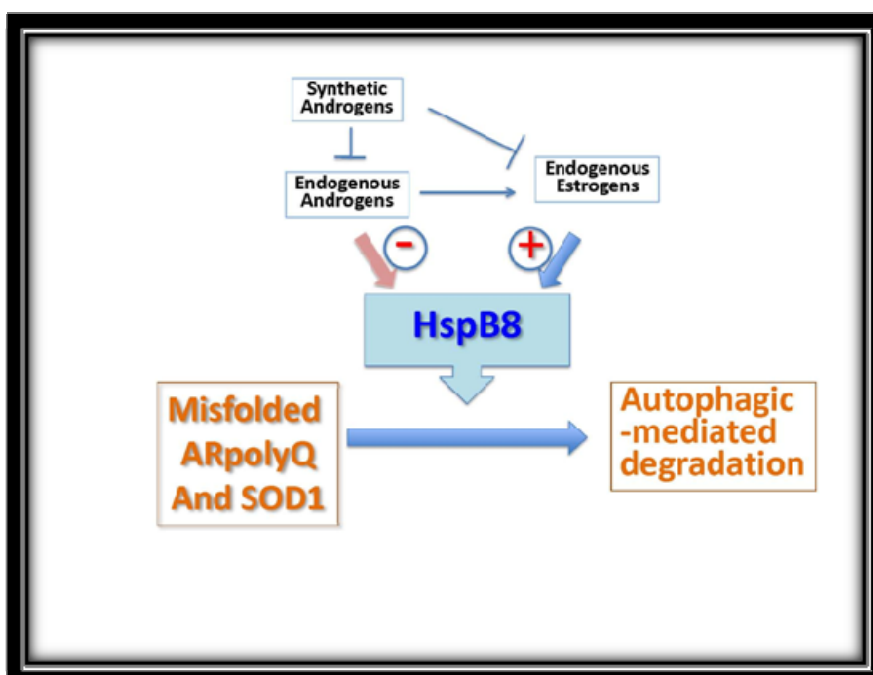


Figure 1. Effet des androgènes sur la pathogénèse de la SLA