



Le stress au niveau cellulaire peut-il induire des réponses erronées de la part de la cellule et jouer un rôle dans l'apparition de la SLA?

Investigateur : Boris Rogelj, Ljubljana, Slovénie

Financement : 50 000€

Durée du projet : un an

La protéine TDP-43 est une protéine de liaison à prédominance intranucléaire impliquée dans la régulation de la transcription, l'épissage, la biogenèse de miRNA et le transport de RNA. De récentes découvertes génétiques et pathologiques font penser que le TDP-43 est une protéine centrale dans la pathogenèse de la sclérose latérale amyotrophique (SLA). Pour environ 95 % des patients souffrant de SLA et pour 50 % des patients atteints de démence fronto temporale, on retrouve une accumulation de TDP-43 dans le cytoplasme, sous forme de grandes inclusions. Cependant, ce n'est seulement que dans un très petit pourcentage de cas que cette agrégation est causée par des mutations de TDP-43. L'une des questions principales est donc de comprendre pourquoi la protéine TDP 43 normale s'agrège de façon anormale ? Des expérimentations *In vitro* and *in vivo* ont montré que cette protéine a une tendance à s'agréger, de ce fait toute modification à quelque niveau que ce soit (transcription, translation...) qui influence le point d'équilibre dans un site précis, peut devenir pathogénique. Il a été démontré que le stress cellulaire affecte tous les stades de la vie de la protéine, de sa synthèse à sa dégradation, ce qui peut avoir des conséquences au niveau de l'organisme. Par exemple, le stress oxydatif au niveau des cellules a été associé au vieillissement, à la pathogénie et à la progression de plusieurs maladies neurodégénératives. Récemment il a été montré que le stress peut conduire à une diminution de la fidélité de transcription en incorporant des acides aminés mal codés dans la séquence protéique. Le stress cellulaire peut aussi induire 100 fois plus de misacylation des tARN (Acides RiboNucléiques de transfert), c'est-à-dire les tRNAs se





lient à de mauvais acides aminés conduisant à des changements dans la séquence protéique, ce qui peut avoir des effets sur la fonction et la stabilité de cette dernière.

Dans une étude préliminaire, nous avons montré que, dans des conditions de stress oxydatif, la protéine TDP-43 subit des changements au point isoélectrique, qui ne peuvent s'expliquer par la phosphorylation suggérant que des changements dans la séquence des acides aminés pourraient être une des causes possibles. Dans ce projet pilote d'un an, nous allons explorer à l'aide de modèles cellulaires du stress oxydatif et de la spectrométrie de masse, si ces changements liés au stress se produisent au niveau de la séquence de la protéine TDP-43, et dans quelle mesure ils peuvent être détectés dans la moelle épinière de patients décédés de SLA. La confirmation de ce phénomène de « misincorporation » des acides aminés aura des implications importantes dans la compréhension de la pathogenèse de la SLA.

La recherche sera effectuée au Jozef Stefan Institute à Ljubljana, en Slovénie. A sein de cet Institut, le Centre d'Excellence pour les approches intégrées en chimie et en biologie des protéines comprend un centre de point en protéomique qui sera utilisé pour mener à bien ce projet.

Boris Rogelj est associé de recherche senior au Jozef Stefan Institute depuis 2012. Auparavant, il a travaillé au King's College London dans le groupe du Prof. Christopher E. Shaw.

Ses principales réalisations scientifiques viennent de la caractérisation fonctionnelle des protéines TDP-43 et FUS dans la SLA et la dégénérescence lobaire fronto-temporale :

- *identification des mutations voisines dans une région hautement conservée de TDP-43 (Sreedharan J, Science 2008) et de FUS (Vance CA, Science 2009) dans des cas d'ALS sporadiques et familiales. Ce sont deux protéines principalement nucléaires qui sont impliquées dans la transformation et le transport de l'ARN. Les deux publications scientifiques sont parmi les 1 % des publications les plus citées en neurosciences dans les deux ou trois dernières années, respectivement (source WoS).*
- *caractérisation du transport nucléaire (Nishimura A, Brain 2010) de TDP-43 et des propriétés de liaison de l'ARN de TDP-43 (Tollervey JR, Nat Neurosci 2011) et FUS (Rogelj B, rapport scientifique sous presse).*
- *caractérisation neuropathologique de l'optineurine dans le contexte de la SLA (Hortobagyi T, Acta Neuropath 2011).*