



Rôle de l'Epha4 sur la Sclérose Latérale Amyotrophique dans les modèles animaux et chez l'homme

Appel à projets 2009

Subvention: 336 000 €

Durée du projet: 3 ans

Investigateur: Philip Van Damme, Hôpital universitaire de Louvain, Belgique

Point sur les résultats - Décembre 2012

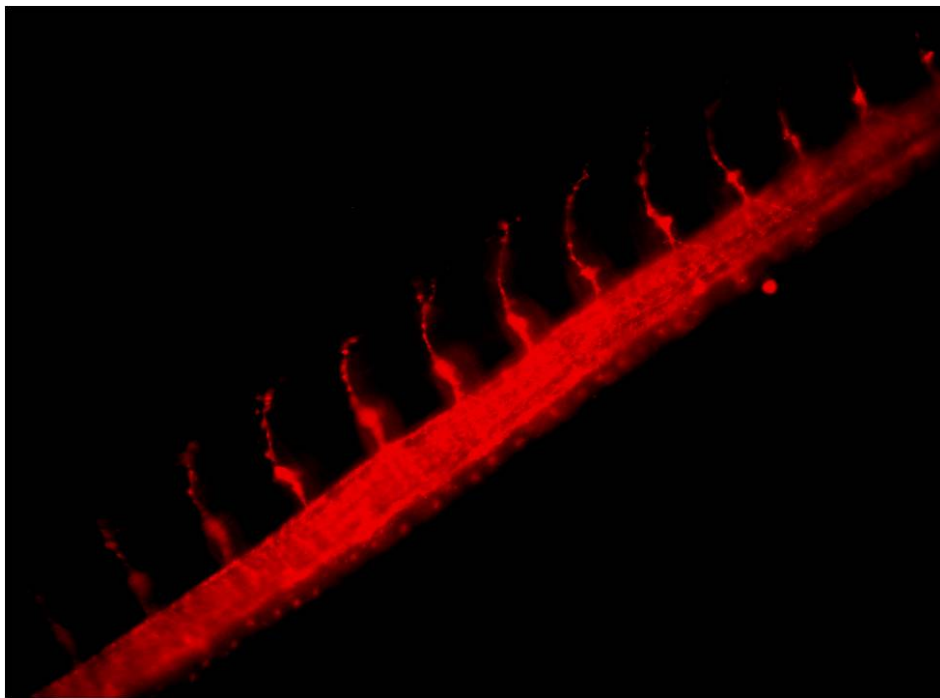
Dans ce projet, les chercheurs du laboratoire de Neurobiologie de l'Institut Flamand de Biotechnologie (Université de Louvain, Belgique) ont utilisé le poisson zèbre comme modèle de SLA pour identifier des gènes qui, lorsqu'ils sont supprimés, restaurent le phénotype induit par la mutation de la protéine SOD1, mutation qui induit la SLA. Un des gènes trouvé est celui du gène codant pour l'Epha4, un récepteur du système éphrine répulsif. Pour confirmer cette découverte sur le modèle de poisson zèbre sur des modèles animaux vertébrés, ils ont génétiquement supprimé le gène EphA4 chez des souris transgéniques porteuses de la mutation SOD1, et ont trouvé que cela atténuait dans ce modèle la dégénérescence des neurones moteurs. Fait intéressant, non seulement la suppression du gène mais aussi l'inhibition pharmacologique d'Epha4 restaure le phénotype chez le poisson zèbre, et ralentit l'évolution de la maladie dans le modèle murin. Afin de déterminer si ces résultats dans des modèles de laboratoire sont également retrouvés chez les malades atteints de SLA, ils ont quantifié l'expression d'Epha4 chez des patients SLA et chez des personnes contrôles. Ils ont trouvé une corrélation avec la sévérité de la maladie, définie par l'âge de début et la durée de la maladie. En outre, ils ont identifié deux patients avec une mutation à type de perte de fonction du gène EphA4 qui ont une survie particulièrement longue. Toutes ces données suggèrent qu'une faible expression d'Epha4 atténue la gravité de la maladie, et donc qu'Epha4 est un modificateur de la SLA dans des modèles animaux et chez des patients.

Les chercheurs ont ensuite étudié le mécanisme par lequel le récepteur peut affecter le processus de la maladie. Ils ont constaté que les motoneurons vulnérables exprimaient des niveaux importants de ce récepteur alors que les plus résistants exprimaient des niveaux faibles. De plus, la diminution de l'expression de l'Epha4 dans les neurones moteurs améliore leur capacité de régénération.



A noter également, la suppression du gène de l'EphA4 restaure également le phénotype induit par la mutation TDP43, une autre cause de SLA, et celui induit par la mutation du gène SMN, cause d'une autre maladie du neurone moteur, l'amyotrophie spinale, ce qui suggère que l'effet modificateur de l'EphA4 pourrait s'appliquer à toutes les formes de dégénérescence des motoneurones et, éventuellement, à d'autres formes de maladies neurodégénératives.

Les résultats de cette recherche impliquent que l'EphA4 est une cible thérapeutique dans la SLA. Comme il s'agit d'un récepteur, il peut être modulé à l'aide de petites molécules ou par des antagonistes peptidergiques, comme cela a été démontré chez le poisson zèbre et dans le modèle de rongeur. Cela peut conduire au développement d'antagonistes de l'EphA4 antagonistes pour le traitement de la SLA et peut-être d'autres maladies neurodégénératives.



Embryon de poisson zèbre : moelle épinière et axones des neurones moteurs



RECHERCHE TRANSLATIONNELLE SUR LE RÔLE DU SYSTÈME EPHRIN DANS LA PATHOGÉNIE DE LA SCLÉROSE LATÉRALE AMYOTROPHIQUE (SLA)

P. Van Damme, Belgique

subvention : 336 500 €

Il est possible que certains gènes dits « modificateurs de maladie » altèrent le phénotype induit par des protéines mutantes responsables de formes familiales de SLA. Ces gènes peuvent représenter soit des « risques » soit des « facteurs protecteurs » pour les formes sporadiques de SLA. Il est important d'identifier les mécanismes cellulaires par lesquels ces facteurs agissent car ils présentent des cibles potentielles pour des interventions thérapeutiques.

Afin d'identifier les gènes qui protègent contre la neuro-dégénérescence induite par le mutant SOD, nous avons créé un modèle de zebrafish (ou dard-perche en français) permettant un dépistage génétique à base de « morpholino ». Dans ce modèle, nous avons trouvé que le phénomène d'axonopathie motrice induite par le mutant SODa4V est complètement inversé lorsque l'on supprime l'expression d'un récepteur pour l'éphrine. Les récepteurs pour Ephrin et leurs ligands, les éphrines, forment un système de communication intercellulaire exprimé de façon omniprésente avec une activité de signal bidirectionnelle. L'implication et la contribution potentielle de ce système dans la SLA n'a pas encore été étudié.

Ce projet de recherche a pour but d'étudier le rôle des éphrines dans les mécanismes pathogéniques de la SLA et d'explorer les potentielles implications thérapeutiques visant à perturber ce système.

Nous examinerons la localisation des récepteurs éphrines et de leurs ligands dans la moelle épinière des souris transgéniques SOD ainsi que dans des souris saines et contrôles et étudierons leur rôle dans les mécanismes de dégénérescence des motoneurons en supprimant leur expression dans la souris SODG93A. De plus, nous examinerons si leur élimination empêche l'axonopathie causée par le mutant TDP-43, mutation récemment identifiée comme cause de SLA familiale. Nous explorerons aussi les effets des antagonistes dans les modèles SODG93A. Par ailleurs, nous étudierons les associations potentielles entre les modifications dans le codage ADN du gène produisant le récepteur humain de l'éphrine et les cas de SLA..

EQUIPE

Philip Van Damme, Vincent Thijs et Wim Robberecht sont des neurologues travaillant dans le département de Neurologie de l'Hôpital Universitaire de Louvain, spécialisés dans les troubles





neuromusculaires et maladies génétiques. Leur activité de recherche au sein du centre de recherche Vesalius (VRC) de Louvain se concentre principalement sur les mécanismes pathogéniques de neuro-dégénérescence. Didier Lambrecht est en charge du bon fonctionnement de la partie génétique du VRC et Wim Robberecht est chef du département de neurologie et de neurologie expérimentale.

De plus, l'équipe de recherche de ce projet inclue également Angela Laird, chercheur post' doc, Annelies Van Hoecke et Lies Schoonaert, étudiantes en thèse ainsi que Mieke Timmers, technicien de laboratoire. Le principal centre d'intérêt du laboratoire est l'étude des mécanismes pathogéniques de la sclérose latérale amyotrophique utilisant des animaux transgéniques ainsi que des approches cellulaires pour développer de nouvelles stratégies thérapeutiques.