



## Agir sur le coréulateur de transcription PGC-1 $\alpha$ ouvre une nouvelle approche thérapeutique

**Appel à Projets 2009**

**Subvention: 100 000 €**

**Durée du Projet: 2 ans**

**Investigateur:** Patrick Weydt, Université d'Ulm, Allemagne

### Point sur l'étude - Décembre 2012

L'identification des gènes qui modulent l'apparition et l'évolution d'une maladie est capital pour trouver de nouvelles cibles thérapeutiques dans les maladies neurodégénératives et dans la SLA. Le dysfonctionnement du PGC-1 $\alpha$  peut entraîner des altérations au niveau mitochondrial, l'usine énergétique des neurones et d'autres cellules de l'organisme. Ces altérations sont centrales dans le déficit énergétique dans la dégénérescence des neurones.

Nous avons démontré que des modifications génétiques du gène codant pour PGC-1 $\alpha$  sont associées, chez les patients SLA, à une apparition beaucoup plus précoce des signes cliniques et à une progression plus rapide. De plus nous avons modélisé dans des souris transgéniques l'effet du PGC-1 $\alpha$  afin d'élucider son mécanisme d'action. L'analyse de la moelle épinière de ces souris avec ou sans expression de PGC-1 $\alpha$  suggère que le taux du facteur neuroprotecteur bien connu le VEGFA joue un rôle dans la cascade de signalisation. Les implications thérapeutiques de ces découvertes sont en cours d'évaluation.



## RÔLE DU PGC-1 A DANS L'ÉVOLUTION DE LA SLA ET EFFETS DE SA RÉGULATION

P. Weydt, K. Braunstein, Allemagne

Subvention : 100 000 €

Ce programme pilote a pour but d'étudier, les mécanismes qui conduisent aux déficits énergétiques graves chez les patients atteints de SLA.

Ce projet est construit sur la base de nos récents travaux menés sur la chorée d'Huntington, une autre maladie neurodégénérative sévère atteignant l'adulte. Nous avons identifié que le gène « PGC-1a » joue un rôle clef dans la régulation de l'équilibre énergétique chez les modèles transgéniques de chorée d'Huntington, et également chez les patients souffrant de chorée d'Huntington. Les patients atteints de la maladie d'Huntington ou de SLA partagent certaines caractéristiques frappantes d'un point de vue clinique, ce qui peut indiquer que ces maladies partagent aussi certaines voies pathogènes. Par ailleurs, les modèles de souris atteintes de SLA et de chorée d'Huntington présentent également des ressemblances au niveau métabolique suggérant la possibilité de faire bénéficier la SLA des avancées trouvées pour la chorée d'Huntington.

En utilisant des animaux transgéniques, nous allons étudier comment le manque de PGC-1a affecte l'évolution de la SLA. Nous étudierons aussi les effets de certaines interventions thérapeutiques et à type d'exercice connues pour réguler PGC-1a sur l'évolution de la maladie.

Dans une étude génétique parallèle, nous explorerons une question cruciale : est-ce que certains variants du gène PGC-1a, connues pour leur effet modulateur sur l'évolution de la maladie d'Huntington, ont un effet similaire chez les patients atteints de SLA ?

### EQUIPE

Ce projet est mené par deux investigateurs juniors de l'Université d'Ulm. Patrick Weydt, médecin est clinicien et chercheur dans le département de neurologie dirigé par le Pr Albert Ludolph. Il est entrain de terminer sa spécialisation en neurologie avec un focus particulier sur la SLA et la maladie de Huntington. Il est un des codécouvreurs du rôle du PGC-1 $\alpha$  dans la neurodégénérescence de la maladie de Huntington.

Son travail dans la SLA est ciblé sur le rôle de la microglie et de l'inflammation dans la dégénérescence des motoneurones. Kerstin Braunstein chercheur post-doctoral travaille dans le département de Neurologie expérimentale. Elle a une expérience significative des modèles murins avec une spécialisation sur l'analyse des comportements dans les modèles de maladies du motoneurone.

