



## Dissection génétique de la voie de signalisation TDP-43 dans un modèle de SLA établi chez la mouche drosophile

**Appel à Projets 2011**

**Subvention: 120 000 €**

**Durée du projet: 2 ans**

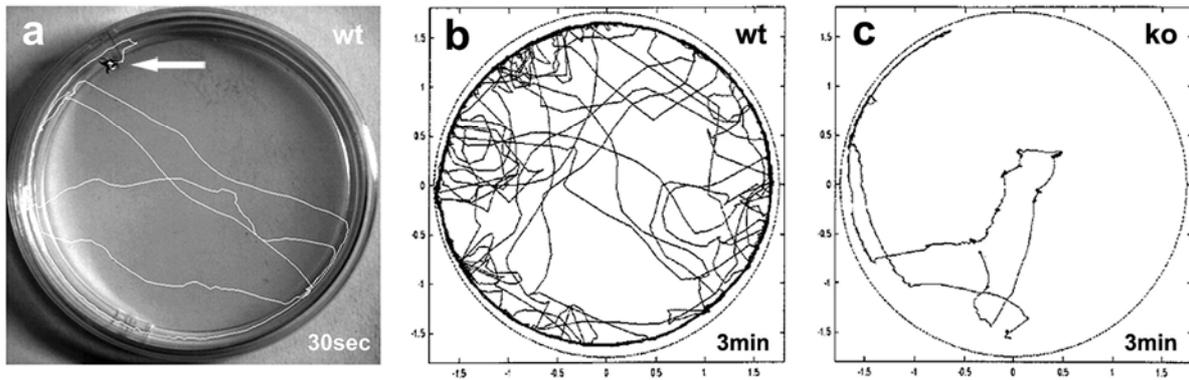
**Investigateur:** Frank Hirth, King's College Londres, Royaume Uni

### **Point sur les résultats Décembre 2012**

L'accumulation cytoplasmique de TDP-43 (Tar DNA Binding Protein of 43 kDa) caractérise les formes familiales et sporadiques de la sclérose latérale amyotrophique et de la dégénérescence lobaire fronto-temporale suggérant que soit une perte, soit un gain de fonction de TDP-43, ou les deux, provoquent la formation de la maladie. Dans cette étude, nous avons systématiquement comparé perte et gain de fonction de la protéine TBPH (TAR DNA Binding Protein Homolog) dans les drosophiles TDP-43, sur la fonction synaptique et morphologie, sur le contrôle moteur, et sur la survie neuronale liée à l'âge.

La perte comme le gain de TBPH influencent fortement le développement et entraînent une mortalité prématurée. Les dysfonctions de TBPH induisent de mauvaises transmissions synaptiques au niveau de la jonction neuromusculaire chez les larves et chez les adultes. Une perte ou un gain prolongé de TBPH chez les adultes entraînent des anomalies synaptiques et des dégénérescences progressives, liées à l'âge des neurones impliqués dans le contrôle moteur. Le gain toxique de TBPH n'a pas modifié sa régulation ou son expression, ce qui indique qu'un effet dominant négatif conduit à une neurodégénération semblable à celle induite par une inactivation par mutation de la TBPH.

Ces données suggèrent que les dysfonctions de la drosophile TDP43 initient un phénotype de perte de fonction, selon lequel les anomalies de transmission synaptiques induisent une perte motrice et une déconstruction progressive des connections neuronales, entraînant finalement une neurodégénération liée à l'âge.



**Figure : Un modèle de mouche de dysfonction de TDP43 montre que la perte motrice est liée à cette dysfonction (a) mouche normale de type sauvage, dans une boîte de pétri, sa trajectoire est visualisée en blanc grâce à une caméra et un programme informatique..(b) Enregistrement d'une mouche normale pendant 30mn (c) L'enregistrement de mouche porteuse de la mutation TDP43 montre une réduction sévère de l'activité motrice.**



## Dissection génétique de la voie de signalisation TDP-43 dans un modèle de SLA établi chez la drosophile

**Frank Hirth, Londres, Royaume-Uni**

**Subvention: 120 000 €**

Il a été récemment montré que les agrégats anormaux présents dans les cellules nerveuses affectées chez les patients atteints de SLA étaient enrichis en protéine TDP-43 (Tar DNA binding protéine of 43 kDa). De plus, des mutations du gène codant pour TDP-43 sont présentes chez certains patients atteints de formes familiales aussi bien que sporadiques de SLA. Ceci suggère fortement que le fonctionnement défectueux de TDP-43 est lié de manière causale au développement de la SLA. Cependant, les mécanismes sous-jacents ne sont pas encore compris.

La mouche du vinaigre, ou drosophile, *Drosophila melanogaster*, est un système modèle idéal pour étudier la SLA. Bien que la mouche possède un système nerveux central moins complexe que celui de l'homme, leurs composants majeurs sont comparables, particulièrement les motoneurones et l'innervation musculaire. La drosophile produit une protéine TDP-43 qui est similaire à la protéine humaine impliquée dans la SLA.

Nous avons introduit expérimentalement des mutations dans la protéine TDP-43 de drosophile et découvert que les mouches développent des symptômes de type SLA, en particulier des problèmes de locomotion, une perte progressive des cellules nerveuses et une mort prématurée. Pour comprendre comment et pourquoi ces problèmes apparaissent, nous avons recherché les protéines interagissant avec TDP-43 et identifié plusieurs protéines qui jouent un rôle dans la fonction des motoneurones et dans l'innervation musculaire.

Dans notre projet de recherche, nous proposons d'étudier les interactions entre TDP-43 et ces partenaires en détail et de caractériser leurs rôles dans le fonctionnement défectueux de TDP-43. Nous extrapolerons nos résultats à la forme humaine de la maladie et rechercherons si des changements similaires sont présents chez les malades atteints de SLA. Nos expériences valideront les cibles fonctionnelles de TDP-43 et nous permettront de comprendre comment la SLA se développe quand les fonctions de TDP-43 sont affectées. Une conséquence de ce travail sera l'identification de cibles thérapeutiques qui pourront guider directement les recherches cliniques et le développement de nouvelles stratégies pour le traitement des formes de SLA impliquant TDP-43.

