



Analyse du rôle biologique de l'angiogénine, comme agent protecteur des motoneurones

Jochen H.M. Prehn, Dublin, Irlande

Grant: 200 000 €

L'objectif de ce projet est de comprendre le mécanisme d'action de l'angiogénine dans la protection des motoneurones contre les atteintes métaboliques ou toxiques relatives à la SLA, et d'identifier de nouvelles cibles pour le traitement de la SLA.

Notre laboratoire a identifié l'angiogénine comme un agent protecteur pour les motoneurones de culture primaire in vitro, et a observé que l'angiogénine facilite les fonctions motrices et prolonge la durée de vie quand elle est administrée dans les modèles animaux in vivo. Des recherches additionnelles dans notre laboratoire ont montré que l'angiogénine est libérée des motoneurones lors de conditions de stress, et nécessite les astrocytes pour assurer sa neuroprotection. Toutefois, le rôle biologique de ces événements de signalisation paracrine*, et les substrats biologiques de l'angiogénine qui assurent la neuroprotection ne sont pas totalement compris.

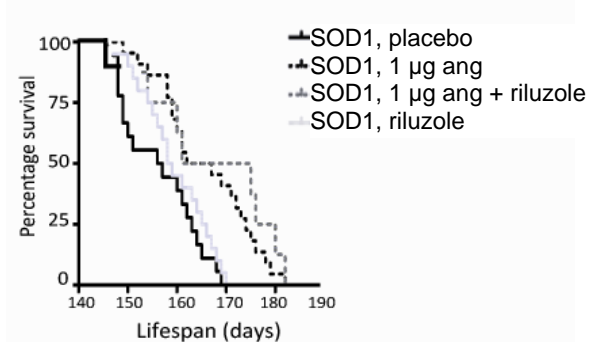


Figure 1. L'Angiogénine augmente la durée de vie et active les voies permettant la survie de la souris SODG93A

A. Analyse de Kaplan-Meier de la survie après traitement par angiogénine (ang) (n=24 par traitement). Les groupes d'animaux étaient comparables, traités soit par ang (1µg), soit par ang(1µg) et riluzole (22mg/kg), soit par riluzole seul ou placebo. La durée de vie du groupe ang ($164,5 \pm 3,82$ jours) est statistiquement supérieure à celle du groupe placebo ($p < 0,01$). La durée de vie du groupe riluzole n'est pas statistiquement différente du groupe placebo. Le groupe recevant le traitement combiné a une durée de vie supérieure comparée au riluzole seul ($168,75 \pm 3,42$ jours ; $p < 0,01$).

Ce projet a pour but de répondre à ces questionnements importants, et de caractériser le rôle de l'angiogénine dans le contrôle des interactions endothéliales motoneurone / astrocytes.

En premier lieu, nous déterminerons les mécanismes mis en jeu dans la production d'angiogénine induite par le stress et dans sa libération par les motoneurones. Dans un second temps, nous caractériserons les effets biologiques de l'angiogénine sécrétée sur les astrocytes et les cellules endothéliales, et l'impact de ces effets sur la survie des motoneurones. Finalement, nous identifierons et validerons les produits du clivage de l'ARN de l'angiogénine dans les astrocytes, et de déterminerons leur fonctions biologiques.

Cette recherche est très pertinente pour la physiopathologie de la SLA, puisque la perte de fonction des mutations dans l'angiogénine est associée aux formes familiales et sporadiques de SLA.

En justifiant et en caractérisant les événements de signalisation paracrine ainsi que des cibles ARN intracellulaires, nous entreprenons de définir la complexité biologique de la signalisation de l'angiogénine et d'identifier les facteurs paracrines qui pourraient favoriser la survie in vivo.

*Signalisation paracrine signifie que des signaux sont échangés d'un type de cellules vers un autre.



Analyse du rôle biologique de l'angiogénine, comme agent protecteur des motoneurones

Appel à Projets 2011

Subvention: 200 000 €

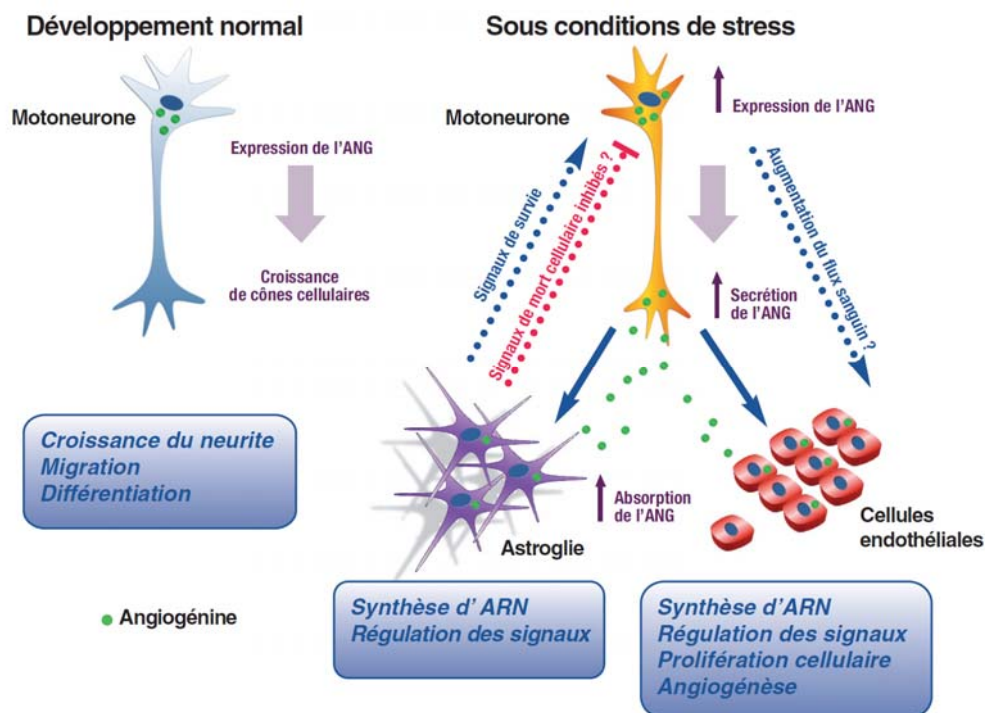
Durée du projet: 3 ans

Investigateur : Jochen H.M. Prehn, Royal College of Surgeons, Dublin, Irlande

Point sur les résultats - Décembre 2012

Angiotensin – un signal d'appel au secours”

L"équipe du Pr Jochen Prehn étudie l'importance de l'angiogénine dans les mécanismes pathologiques ; des mutations de cette protéine ont été trouvées chez les malades SLA de forme familiale et sporadique. Notre équipe a déjà démontré que l'angiogénine est un facteur de neuroprotection et qu'il est sécrété par les neurones moteurs comme un appel au secours lorsqu'ils subissent un stress. Ce projet étudie comment l'angiogénine agit et quelles sont les cellules qui reçoivent ce signal. Plus précisément nous étudions la capacité de l'angiogénine à réguler les cellules astrogliales et endothéliales en ciblant de nouvelles séquences d'ARN. Nous sommes en train d'identifier et de caractériser ces nouveaux substrats de l'angiogénine et espérons atteindre notre objectif : leur développement comme nouvelle cible thérapeutique.



Représentation schématique des fonctions de l'angiogénine dans le motoneurone pendant le développement normal (A) ou lors de conditions de stress chez l'adulte (B)

References:

Skorupa A, King MA, Aparicio IM, Dussmann H, Coughlan K, Breen B, Kieran D, Concannon CG, Marin P, Prehn JH. Motoneurons secrete angiogenin to induce RNA cleavage in astroglia. J Neurosci. 2012 Apr 11;32(15):5024-38.