

## Restauration de la fonction musculaire par contrôle optogénétique

**Acronyme : OptiMus**

**Investigateur Principal:**

Barney Bryson

**Subvention : 160 000€**

**Durée du projet : deux ans**

*Equipe projet :*

*De gauche à droite :*

*Barney Bryson, Carolina Barcellos*

*Machado, Linda Greensmith, Ivo*

*Lieberam*



### Résumé du projet de recherche

Barney Bryson est chercheur au sein de l'équipe du Pr Linda Greensmith dans la prestigieuse institution University College of London. Son projet, mené en collaboration avec l'équipe du Dr Ivo Lieberam (Kings College London), est une continuation du projet sélectionné en 2010 dont les résultats viennent d'être publiés dans Science. Ce projet très ambitieux est également soutenu par la Motor Neuron Disease Association, Royaume Uni dans le cadre d'un cofinancement.

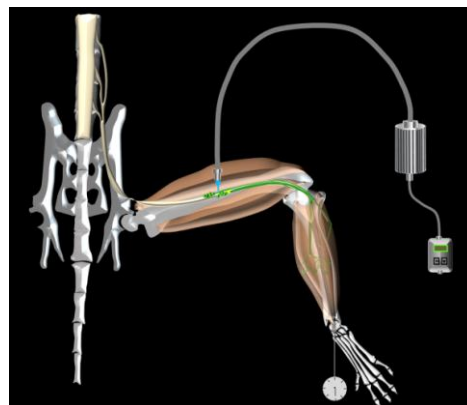
Ce projet vise à remplacer le neurone moteur déficient en combinant deux techniques révolutionnaires pour restaurer la fonction musculaire après la perte des neurones moteurs.

Il est basé sur l'utilisation de cellules souches combinée avec l'optogénétique.

L'optogénétique permet de modifier le génome de cellules cibles pour les rendre sensibles à la lumière. Dans les années 2000, une famille de protéines sensibles à la lumière, les channelrhodopsines (ChR), a été découverte. Ces protéines sont des canaux ioniques situés dans la membrane cellulaire. Leur ouverture est actionnée par un stimulus lumineux. L'une d'elle ChR2 est activée par la lumière bleue. En 2005, une nouvelle étape est franchie par une équipe allemande qui va réussir à insérer le gène codant pour la ChR2 dans le génome de neurones de mouche, en utilisant un lentivirus comme vecteur (rétrovirus désactivé). Les neurones "infectés" par ce virus expriment la channelrhodopsine 2 à leur surface et deviennent photosensibles : l'exposition des neurones modifiés à la lumière bleue provoque une entrée d'ions sodium, ce qui modifie leur polarité et donc leur fonctionnement. Depuis 2005, plusieurs expériences de modification de l'activité des neurones par la lumière ont été menées.

Un schéma permet d'illustrer l'utilisation de cette combinaison :

Les neurones moteurs dérivés de cellules souches embryonnaires sont transplantés au niveau d'un nerf sciatique lésé. Après 35 jours, les axones des motoneurons transplantés poussent vers



## Restauration de la fonction musculaire par contrôle optogénétique

les muscles dans le membre postérieur et les réinnervent. Une fois le muscle réinnervé, le nerf dans la région de mi-cuisse est exposé à une source lumineuse bleue utilisée pour « optogénétiquement » activer les neurones moteurs transplantés.

Cette activation lumineuse induit des contractions musculaires parfaitement contrôlées.

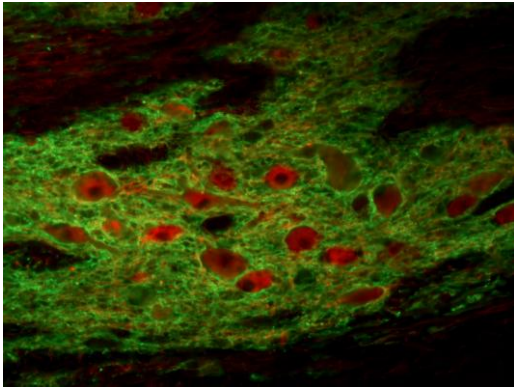


Image de neurones moteurs dérivé de cellules souches embryonnaires transplantés dans le nerf sciatique ; en rouge : le marquage des neurones moteurs fonctionnels, en vert la protéine ChR2 qui permet le contrôle optogénétique c'est-à-dire l'activation des neurones par la lumière bleue.

Les chercheurs ont réussi un double challenge :

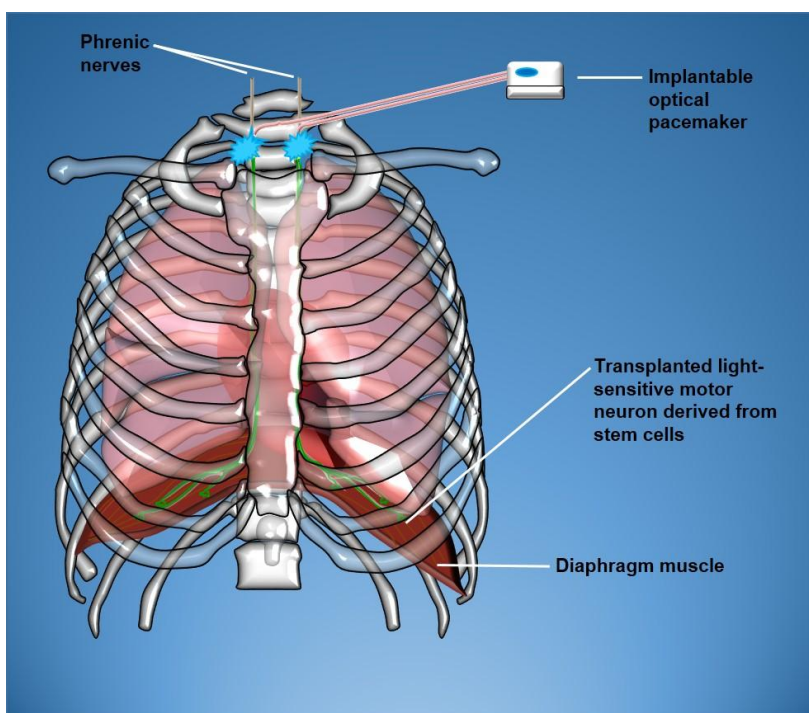
La réinnervation d'un muscle par des cellules de motoneurones transplantées

La manipulation génétique de ces cellules transplantées pour qu'elles soient sensibles à la lumière bleue et qu'elles induisent en cas de stimulation la contraction du muscle réinnervé.

Cette approche a le potentiel pour surmonter l'atrophie et la paralysie progressive des muscles squelettiques mais dans un premier temps, les chercheurs poursuivent leur recherche au niveau du muscle du diaphragme.

Maintenir la fonction du muscle diaphragme dans la SLA est vital puisque la perte de fonction de ce muscle respiratoire est la principale cause de décès.

Ils veulent dans ce nouveau projet poursuivre leur expérimentation pour développer un dispositif



implantable permettant une stimulation lumineuse chronique. L'objectif étant comme le montre le schéma de réussir à faire contracter le muscle du diaphragme ce qui permettra aux malades de respirer.

## Restauration de la fonction musculaire par contrôle optogénétique

**Barney Bryson** est chercheur dans le service du Professeur Linda Greensmith qui dirige le Sobell Dept of Motor Neuroscience and Movement Disorders, Institute of Neurology, UCL, Londres.

**Les publications de l'équipe les plus importantes pour cette recherche sont :**

❖ Optical Control of Muscle Function by Transplantation of Stem Cell-Derived Motor Neurons in Mice, *J. Barney Bryson, Carolina Barcellos Machado, Martin Crossley, Danielle Stevenson, Virginie Bros.* Science. 2014 Apr 4;344(6179):94-7. doi: 10.1126/science.1248523-Facer, Juan Burrone, Linda Greensmith, Ivo Lieberam