

Les déficits du transport axonal dans la SLA comme cible pharmacologique

Acronyme : ALS-GO !

Investigateur Principal: Giampetro Schiavo

Subvention : 117 000€

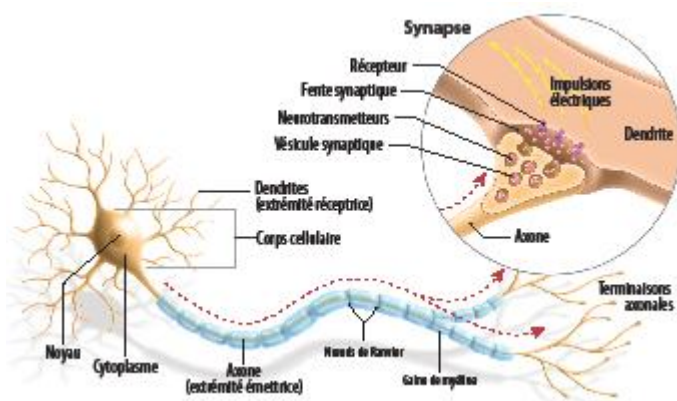
Durée du projet : 18 mois



Résumé du projet de recherche

La cause précise de la mort du motoneurone dans la SLA est mal comprise. Plusieurs dysfonctionnements liés à la SLA ont été décrits, au niveau des mitochondries, de l'ARN, de la jonction neuromusculaire, du transport axonal pour n'en citer que quelques uns. Cependant, il n'est pas encore possible de distinguer s'ils sont la cause ou la conséquence des altérations. Nous devons donc réfléchir différemment de l'approche classique chimique pour trouver une thérapeutique en ciblant les déficits observés au niveau des neurones.

Des déficits au niveau du transport axonal ont été observés dans plusieurs maladies neurodégénératives dont la SLA.



L'axone est un prolongement du corps cellulaire unique en son genre, sa longueur est variable, il peut atteindre plus d'un mètre. Le mécanisme par lequel l'axone transmet un signal (sensation, mouvement) sur de telles distances est le potentiel d'action qui est une onde électrique qui s'auto-régénère et se propage le long de l'axone depuis son lieu d'origine jusqu'à son extrémité où se font les contacts synaptiques.

L'équipe a précédemment démontré que des altérations dans le transport axonal des mitochondries (organites intracellulaires dont la fonction principale est de fournir aux cellules l'énergie dont elles ont besoin) et des endosomes (sous compartiments de la cellule formés à partir de la membrane de surface qui permet de trier les molécules qui sont internalisées par la cellule pour les éliminer, les rediriger vers d'autres compartiments cellulaires pour agir ailleurs ...) se produisent pendant les étapes pré-symptomatiques de la SLA, suggérant un rôle pivot de ces déficits dans l'apparition et/ou la progression de la SLA. Ainsi, l'identification de petites molécules qui améliorent les déficits de transport axonal représente une stratégie thérapeutique potentielle.

Par criblage sur des motoneurones humains dérivés de cellules souches embryonnaires, l'équipe a récemment identifiée de **nouvelles petites molécules** capables de restaurer les déficits de transport axonal observés dans les motoneurones dérivés de souris SOD1^{G93A}.

Les déficits du transport axonal dans la SLA comme cible pharmacologique

L'un de ces composés(E4) a été décrit pour cibler spécifiquement le récepteur de l'hormone IGF 1 : IGF- 1R (Insulin- like growth factor), récepteur dont on sait qu'il est impliqué dans la longévité.

Le premier objectif de l'étude sélectionnée par la Fondation est de valider l'IGF- 1R comme cible potentielle de la molécule E4 en évaluant le rôle de ce récepteur dans la régulation du transport axonal sur des motoneurones SLA et normaux sur des motoneurones murins mais aussi sur des motoneurones dérivés de cellules iPSC de malades. Nous étudierons ensuite l'impact d'un blocage de l'IGF- 1R par des petits ARN interférents sur le transport des endosomes et autres organites dans l'axone.

Notre deuxième objectif est de tester la capacité d'E4 à restaurer le transport axonal in vivo chez la souris SOD1^{G93A} et sur d'autres modèles de SLA. Si ces études sont positives nous pourrions étudier sur les modèles murins l'effet d'E4 sur la progression de la SLA .

Pr Giampietro Schiavo dirige le laboratoire de neurobiologie moléculaire, dans le département spécialisé sur les motoneurones et troubles moteurs de l'Institut de Neurologie, « University College London ». Ce département est dirigé par le Pr Linda Greensmith qui est co investigateur du projet.

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

- ❖ Bercesenyi K, Schmiege N, Bryson JB, Wallace M, Caccin P, Golding M, Zanotti G, Greensmith L, Nischt R and **Schiavo G** (2014) Nidogens are therapeutic targets for the prevention of tetanus. *Science*, **346**, 1118-23
- ❖ Terenzio M, Golding M, Russell MRG, Wicher K, Rosewell I, Spencer-Dene B, Ish-Horowicz D and **Schiavo G** (2014) Bicaudal-D1 regulates the intracellular sorting and signalling of neurotrophin receptors. *EMBO J*, **33**, 1582-98.
- ❖ Wang Y, Chakravarty P, Raney M, Kelly GP, Brooks PJ, Neilan E, Stewart A, **Schiavo G** and Svejstrup JQ (2014) Dysregulation of gene expression as the cause of Cockayne syndrome neurologic disease, *Proc Natl Acad Sci U S A*, **111**, 14454-9.
- ❖ Terenzio M, Golding M and **Schiavo G** (2014) siRNA screen of ES cell-derived motor neurons identifies novel regulators of neurotrophin receptor trafficking. *Frontiers Cell Neurobiol*, **8**, 140.