

Rôle du RNA exosomal dans la toxicité de l'astrocyte C9orf 72 – un pas vers les approches de thérapie génique

Acronyme : Astrocyte secretome

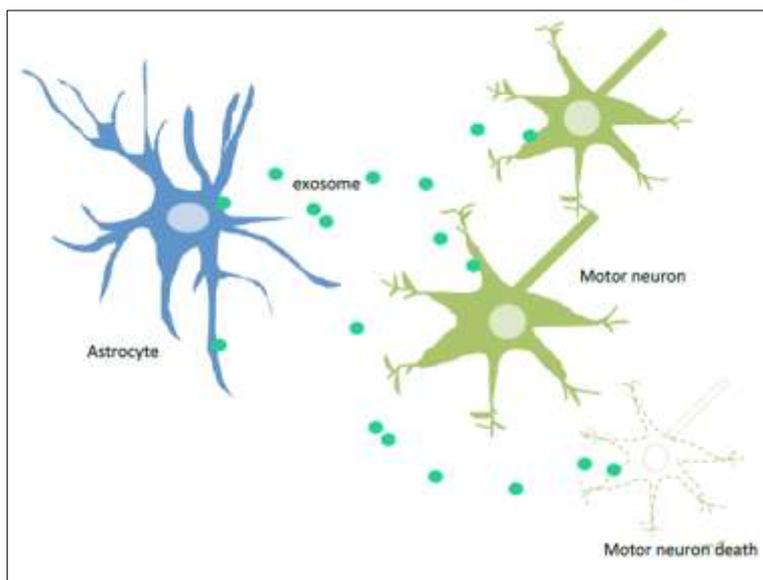
Investigateur Principal: Laura Ferraiuolo

Subvention : 73 600€

Durée du projet : deux ans

Résumé du projet de recherche

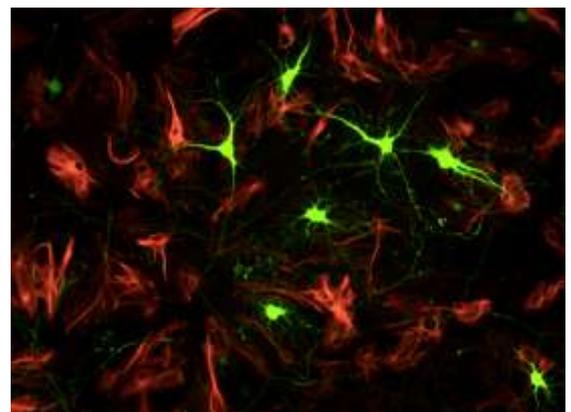
Il a été récemment découvert que les cellules gliales qui supportent les motoneurones, sont altérées



dans la SLA et deviennent toxiques pour le motoneurone. Plusieurs études publiées par notre groupe et par d'autres ont démontré tant in vitro qu'in vivo sur des modèles murins et sur des tissus humains que les astrocytes (un des types de cellules gliales) sont responsables de la mort du motoneurone. Cette toxicité peut être transférée par des facteurs solubles sécrétés par les astrocytes, qui entrent dans les motoneurones, comme une sorte de cheval de Troie. Il peut s'agir de protéines et/ ou d'acides nucléiques qui peuvent être sécrétés directement ou via des exosomes,

vésicules extracellulaires qui gèrent la communication intercellulaire.

Centre de recherche : le **SITraN** est l'un des rares centres de recherche dans le monde ayant accès à une nouvelle méthode rapide et très fiable pour produire des nerfs moteurs et d'autres cellules impliqués dans la SLA directement à partir des cellules de peau de patients. En particulier, ce projet se concentrera sur les astrocytes, cellules entourant les neurones dans le cordon médullaire. Les astrocytes représentent environ 80% des cellules gliales dans le système nerveux central. On a découvert

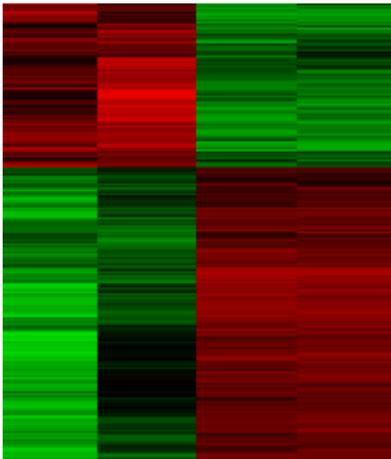


Astrocytes humains en rouge et Neurones en vert

Rôle du RNA exosomal dans la toxicité de l'astrocyte C9orf 72 – un pas vers les approches de thérapie génique

que les astrocytes des patients SLA peuvent tuer les neurones quand ils sont cultivés ensemble dans une boîte. Nous utiliserons des astrocytes humains dérivés de patients SLA et d'individus sains pour identifier les facteurs que ces cellules sécrètent et qui pourraient être responsables non seulement de la mort neuronale, mais également la propagation de la maladie.

Malades SLA Contrôles



Identification des transcriptomes spécifiques à la SLA

Résultats : Nous avons l'occasion unique d'étudier les astrocytes humains de plusieurs patients SLA et d'identifier les facteurs qui sont sécrétés par ce type de cellules. Nous croyons que cette approche indiquera l'identité des facteurs toxiques. Ceci fournira de nouvelles cibles thérapeutiques tant pour des approches de thérapie génique que de substances chimiques.

Ce projet est réalisé au sein de l'institut de recherche Translationnelle en NeuroScience à Sheffield, Angleterre (SITraN, Sheffield Institute for Translational Neuroscience) par le **Dr Laura Ferraiuolo**.



Equipe travaillant sur le projet :

De gauche à droite :

Monika Myszczyńska (technicienne)

Dr Matthew Stopford (Post-doc)

Dr Laura Ferraiuolo

Dr Guillaume Hautbergue (co-Applicant)