

## L'implication respective des neurones et des cellules microgliales dans la pathogénie de la SLA associée à TDP43

**Acronyme :** TDPBAC

**Investigateur Principal :** Kevin Talbot

**Subvention :** 170 000 

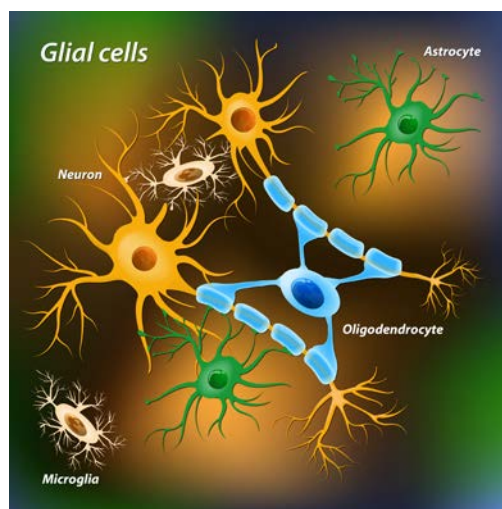
**Durée du projet :** deux ans

### Résumé du projet de recherche

Ce projet est réalisé dans le laboratoire « Maladies du Motoneurone » du Professeur Kevin Talbot dans le département Nuffield de Neurosciences cliniques à l'Université d'Oxford et sera conjointement dirigé par le Docteur David Gordon.

Si le motoneurone est la cellule principale atteinte dans la SLA, les cellules supports qui l'entourent contribuent également à sa dégénérescence. Elles sont de deux types :

**Cellules macrogliales :** les astrocytes ont principalement un rôle de soutien et de structure, ils ont également des rôles fonctionnels en participant notamment à la gliose, phénomène de cicatrisation des lésions du Système Nerveux. Ils ont aussi un rôle de transport de molécules et d'approvisionnement des neurones en lactate. Les oligodendrocytes assurent la formation de la myéline par l'enroulement de leurs prolongements cytoplasmiques autour des axones. La myélinisation des axones accélère la conduction de l'influx nerveux au moindre c t énergétique et dans le minimum d'espace possible. De plus ils soutiennent le métabolisme des neurones en lui fournissant du lactose, source importante d'énergie.



**Cellules microgliales :** cellules immunitaires du cerveau, elles sont spécialisées dans le nettoyage des tissus par l'ingurgitation des déchets, leur destruction et leur élimination. Elles dérivent des monocytes (variété de globules blancs) du sang ayant pénétré dans le Système Nerveux Central.

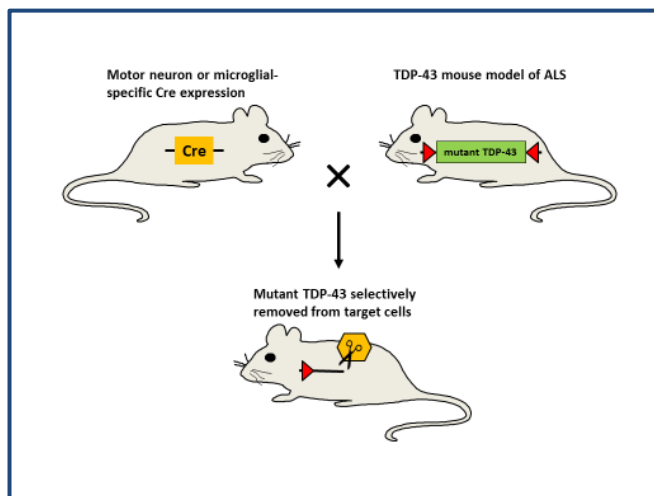
La cellule microgliale joue à ce titre un rôle évidemment central puisque c'est la cellule qui phagocyte les éléments étrangers. Mais elle peut également se retourner contre les cellules voisines, c'est-à-dire les neurones, notamment lors de troubles neurologiques. C'est en quelque sorte Dr. Jekyll et Mr. Hyde.

## L'implication respective des neurones et des cellules microgliales dans la pathogénie de la SLA associée à TDP43

Pour comprendre l'implication respective de ces deux cellules, microgliale et motoneurone, le Pr Kevin Talbot va se baser sur un modèle de souris TDP43 unique. Ce modèle qu'il est **le seul à avoir réussi à développer est considéré comme la référence pour l'étude des anomalies liées à la protéine TDP43**.

Ce modèle est particulièrement utile : **cette protéine est en effet retrouvée sous forme d'agrégats anormaux dans le cytoplasme des motoneurones dans 97% des cas de SLA**.

La particularité de ces souris est outre la capacité à reproduire fidèlement la maladie liée à cette mutation, de pouvoir "supprimer" la mutation uniquement dans un type de cellule particulier. De ce fait, il va pouvoir inactiver sélectivement la mutation dans les neurones puis dans les cellules microgliales. Comprendre la contribution de chacune des cellules dans l'apparition de la maladie puis dans sa progression permettra d'aider à cibler des thérapies.



Représentation schématique du projet



Equipe de recherche de gauche à droite :

**L'implication respective des neurones  
et des cellules microgliales dans la  
pathogénie de la SLA associée à TDP43**

Paola Barbagallo, Ana Candalija, David Gordon, Kevin Talbot, Sukrat Arya, Chaitra Sathyprakash