

## Elucider le rôle des oligodendrocytes dans la SLA en utilisant des cellules souches reprogrammées

**Acronyme : ALS\_OL**

**Investigateur Principal :** Catherine Verfaillie

**Subvention : 159 000 **

**Durée du projet : deux ans**

### Résumé du projet de recherche

Il a été récemment montré une contribution des oligodendrocytes dans la SLA.

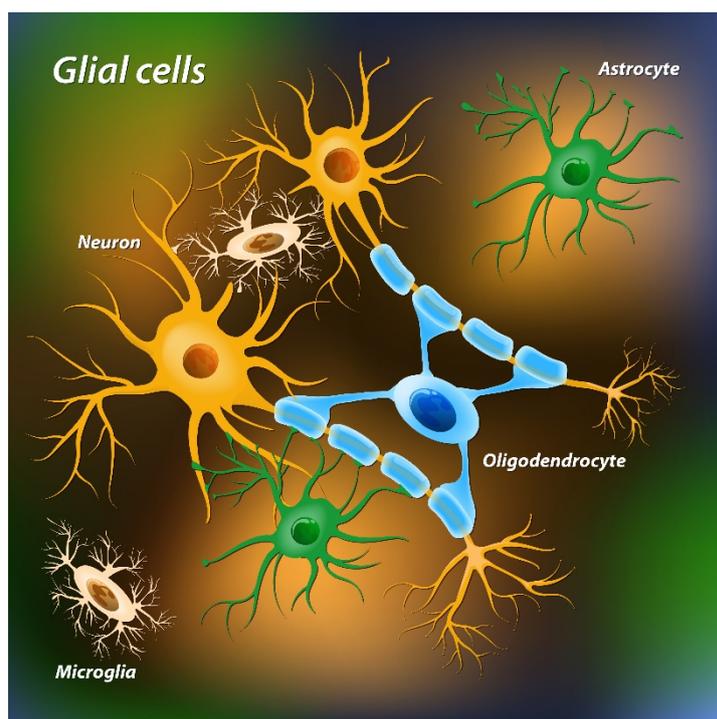
Si le motoneurone est la cellule principale atteinte dans la SLA, les cellules supports qui l'entourent contribuent également à sa dégénérescence. Elles sont de deux types :

**Cellules 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.

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.

Des études récentes montrent l'implication des oligodendrocytes dans la SLA, ils sont porteurs des mêmes mutations induisant la SLA, il a été retrouvé les mêmes agrégats protéiques dans les neurones et dans les oligodendrocytes de moelle épinière de malades SLA.



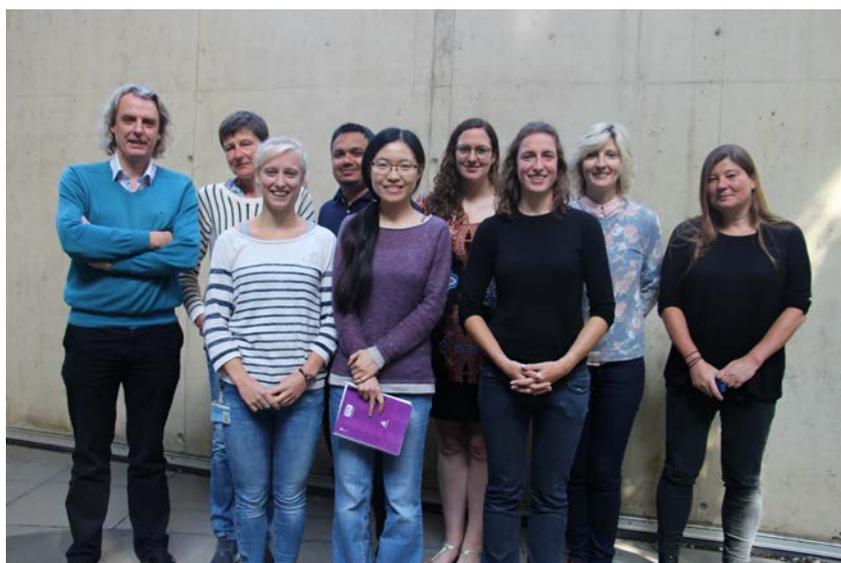
## Elucider le rôle des oligodendrocytes dans la SLA en utilisant des cellules souches reprogrammées

Catherine Verfaillie, spécialiste reconnue des cellules iPSCs (induced pluripotent stem cells – cellules souches reprogrammées) a développé une approche pionnière très innovante pour créer des oligodendrocytes 100% purs à partir des cellules de peau.

Dans cette étude, elle va créer différentes lignées d'oligodendrocytes dérivés de malades, les comparer à des oligodendrocytes de sujets sains en analysant leurs anomalies (agrégation de protéines, électrophysiologie et métabolisme). Elle va ensuite analyser leur toxicité sur des motoneurons dans un système de coculture. Pour obtenir un aperçu complet des voies impliquées dans le fonctionnement anormal des oligodendrocytes, le transcriptome (ensemble des ARN sécrétés) des cellules sera déterminé. De nouvelles cibles pourraient ainsi être identifiées pour contrecarrer la toxicité des oligodendrocytes.

### References

1. Salameh, J.S. *et al.* Amyotrophic lateral sclerosis: review. *Semin Neurol.* **35**, 469-476 (2015).
2. Renton, A.E. *et al.* State of play in amyotrophic lateral sclerosis genetics. *Nat Neurosci.* **17**, 17-23 (2014).
3. Shaw, P.J. Molecular and cellular pathways of neurodegeneration in motor neurone disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **76**, 1046-1057 (2005).
4. Lee, J. *et al.* Astrocytes and Microglia as Non-cell Autonomous Players in the Pathogenesis of ALS. *Exp Neurol* **25**, 233-240 (2016).
5. Seilhean, D. *et al.* Accumulation of TDP-43 and alpha-actin in an amyotrophic lateral sclerosis patient with the K171 ANG mutation. *Acta Neuropathol* **118**, 561-573, (2009).
6. Nonneman, A., Robberecht, W. & Van Den Bosch, L. The role of oligodendroglial dysfunction in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurodegener Dis Manag* **4**, 223-239, (2014).
7. Ferraiuolo, L. *et al.* Oligodendrocytes contribute to motor neuron death in ALS via SOD1-dependent mechanism. *Proc Natl Acad Sci U S A* **113**, E6496-E6505, (2016).



Equipe de recherche, de gauche à droite : Pr. Ludo Van Den Bosch, Pr. M. Catherine Verfaillie, Katrien Neyrinck, Madhavsai Gajjar, Wenting Guo, Joke Terryn, Johanna Van Den Daele, Christel Claes et Kristel Eggermont