

Approche thérapeutique pour la SLA avec mutation C9ORF72

Acronyme : DRUG- C9DPR

Investigateur Principal : Nicolas CHARLET- BERGUERAND

Subvention : 100 000€

Durée du projet : deux ans

Résumé du projet de recherche

Depuis la découverte de la première mutation génétique responsable de la SLA en 1993, plusieurs gènes ont été impliqués dans cette maladie, dont C9ORF72. En effet, une mutation dans le gène « Chromosome 9 Open Reading Frame 72 » est la cause la plus fréquente des formes familiales et sporadiques de SLA. Cette mutation est très particulière car il s'agit de la répétition de plusieurs centaines à plusieurs milliers de fois d'une courte séquence d'ADN (GGGGCC) dans le gène C9ORF72. Ces répétitions sont toxiques par plusieurs mécanismes dont leur traduction en protéines toxiques : les DPR (« Di-Peptide Repeats »), et la diminution d'expression de la protéine C9ORF72.

Grâce à un financement de la fondation Thierry Latran, l'équipe du Dr. Charlet a montré que la fonction de la protéine C9ORF72 est de réguler la dégradation des agrégats de protéines. Une première publication a été issue de ces résultats

Article



Loss of C9ORF72 impairs autophagy and synergizes with polyQ Ataxin-2 to induce motor neuron dysfunction and cell death

Chantal Sellier^{1,2}, Maria-Letizia Campanari², Camille Julie Corbier¹, Angeline Gaucherot¹, Isabelle Kolb-Cheyne¹, Mustapha Oulad-Abdelghani¹, Frank Ruffenach¹, Adeline Page¹, Sorana Ciura², Edor Kabashi² & Nicolas Charlet-Berguerand^{1,2*}

Dans ce nouveau projet, ils explorent plus en avant ce mécanisme et montrent que la mort des neurones est due à un cercle vicieux : les répétitions GGGGCC diminuent l'expression de la protéine C9ORF72, ce qui altère la capacité des neurones à dégrader des agrégats de protéines DPR, eux-mêmes traduits à partir des répétitions GGGGCC. De plus, ils ont montré que des composés pharmaceutiques pouvaient « briser » ce cercle vicieux et ralentir la mort des neurones en culture cellulaire. Les chercheurs veulent donc tester ces molécules chez l'animal afin de confirmer ces résultats et espérer développer une stratégie de traitement potentiel.

Approche thérapeutique pour la SLA avec mutation C9ORF72

Ce projet sera réalisé par l'équipe de **Nicolas Charlet Berguerand**, directeur du groupe maladies à gain de fonction d'ARN au sein du département de médecine translationnelle et neurogénétique de l'IBCM (Institut de Génétique et de Biologie moléculaire et cellulaire)   Strasbourg.

De gauche à droite : C. Corbier, V. Pfister, N. Charlet, M. Boivin, A. Gaucherot, C. Sellier et G. Wurtz.

