

## Les altérations hypothalamiques comme cause de la perte de poids de la progression clinique dans la SLA

**Acronyme : HypothALS**

**Investigateur Principal : Luc Dupuis**

**Subvention : 250 000€**

**Durée du projet : trois ans**

### Résumé du projet de recherche présenté par Luc Dupuis

La sclérose latérale amyotrophique (SLA) est associée à une perte de poids importante, et l'étendue de cette **perte de poids est un facteur pronostique très important**.

Au cours des dix dernières années, notre laboratoire, en collaboration avec le département de Neurologie de l'université d'Ulm (Allemagne) a montré que la perte de poids pouvait être corrigée nutritionnellement, et que, dans les modèles animaux de SLA, la correction de la perte de poids améliorait la survie et retardait la neurodégénérescence. Dans le cadre d'un essai clinique réalisé avec nos collègues allemands de l'université d'Ulm, et qui vient de se terminer, nous avons cherché à corriger cette perte pondérale chez les patients via des approches nutritionnelles. L'analyse en cours pourrait en confirmer le bénéfice sur la progression de la SLA et la survie des patients.

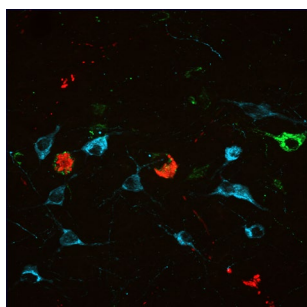
Plus récemment, nous avons montré que l'hypothalamus, une région cérébrale clé dans le contrôle de la prise alimentaire et de la dépense énergétique, était atrophiée chez les patients SLA et que le volume de l'hypothalamus est corrélé au poids du patient. De plus, l'hypothalamus présente des anomalies fonctionnelles chez les patients SLA et les souris modèles de SLA. Enfin, nous avons identifié une sous-région de l'hypothalamus, appelée hypothalamus latéral, qui est spécifiquement affectée dans la SLA et pourrait être impliquée dans la perte de poids.

L'objectif de ce projet est de comprendre le rôle de l'hypothalamus latéral dans la progression de la maladie, d'identifier le(s) type(s) cellulaire(s) affectés et comment leur implication aboutit à la perte de poids associée à la maladie et aux symptômes neurologiques. Pour cela, nous utiliserons une approche translationnelle basée sur des modèles animaux combinés avec des techniques de pointe comme la pharmacogénétique.

Notre équipe à Strasbourg caractérisera les effets des manipulations sur le métabolisme des modèles animaux, et participera aux études d'anatomopathologie. L'équipe d'Ulm (Investigateur : Francesco Roselli) sera en charge des études visant à comprendre les problèmes de connectivité de l'hypothalamus. **Les résultats seront validés à l'aide de tissus de patients atteints de SLA.**

## Les altérations hypothalamiques comme cause de la perte de poids de la progression clinique dans la SLA

Ce projet permettra une meilleure compréhension du rôle de l'hypothalamus dans la SLA et les maladies neurodégénératives. Plus spécifiquement, il permettra de concevoir de façon rationnelle des stratégies thérapeutiques pour **traiter pharmacologiquement la perte de poids et augmenter la survie des patients SLA.**



**Figure.** Immunohistochimie de la pro-opiomélanocortine, qui est un précurseur d'hormones hypothalamiques, dans l'hypothalamus de souris .

Ce projet est mené par **Luc Dupuis, Inserm - Université de Strasbourg** et

**Francesco Roselli, Département de neurologie et d'anatomie – Université d'Ulm en Allemagne**



**Luc Dupuis**



**Francesco Roselli**