

Etude du renouvellement des neurofilaments par la méthode SILK

Acronyme : SILK- ALS

Investigateur Principal : Markus Otto

Subvention : 166 000€

Durée du projet : deux ans

Résumé du projet de recherche.

Le dosage des neurofilaments (Nf) dans le Liquide Céphalo Rachidien et le sang est maintenant utilisé comme un biomarqueur pour le diagnostic différentiel de la SLA. L'équipe de Markus Otto ainsi que d'autres équipes de recherche ont montré que leur augmentation est constante dans la SLA au moment du diagnostic. Il a été également démontré que les Nf restent au même niveau pendant l'évolution de la maladie et que des taux élevés sont corrélés à un pronostic plus sévère. Mais leur origine et leur rôle dans la pathophysiologie sont encore peu clairs.

On émet l'hypothèse que l'augmentation des niveaux de Nf est due la dégénérescence des axones des neurones mais cela ne peut expliquer leur taux constant pendant la progression de la maladie. Cela pourrait plutôt indiquer une sécrétion active des Nf par les axones ce qui impliquerait un rôle dans la maladie et serait cohérent avec le lien trouvé entre les mutations des Nf et la SLA.

Pour comprendre le rôle des Nf dans la SLA, l'étude de leur renouvellement (c'est-à-dire l'équilibre contrôlé entre leur production et leur dégradation) donnera des informations importantes sur les altérations de leur métabolisme. Cela permettra aussi d'étudier si les Nf sont de possibles cibles thérapeutiques. Ceci est aussi vrai pour les protéines UCHL1, MAP2, CAPG and GPNMB dont nous avons récemment découvert qu'elles étaient augmentées dans la SLA, l'étude de leurs renouvellements permettra d'aider à comprendre l'origine de leurs modifications.

L'étude de ces protéines se fera par la méthode SILK (Stable Isotope Labeling Kinetics) méthode reconnue pour étudier le renouvellement des protéines ainsi que par spectrométrie de masse qui donne des informations sur leur synthèse et sur leur taux de renouvellement. De plus l'équipe de Markus Otto a récemment mis au point une méthode d'analyse protéomique (analyse de l'ensemble des protéines présentes dans un échantillon) permettant de mesurer des protéines peu abondantes telles que les Nf dans le Liquide Céphalo Rachidien (LCR) en utilisant une quantité raisonnable de LCR (200µL).

Etude du renouvellement des neurofilaments par la méthode SILK

Ainsi, ils vont confirmer l'augmentation des Nf dans le LCR des patients SLA par la spectrométrie de masse, technique indépendante des immuno-analyses normalement utilisées.

Application potentielle de ce projet en clinique :

Ce projet devrait permettre des avancées significatives dans la compréhension du rôle des Nf et de l'origine de leur augmentation dans la SLA. Leur augmentation comme celle d'autres protéines peut être un marqueur de la neurodégénérescence ou peut permettre la mise au point de marqueur d'efficacité des traitements. De plus il permettra d'identifier de nouvelles protéines modifiées dans la SLA et contribuer à la compréhension de la pathophysiologie de la SLA.

Ce projet sera réalisé par le Pr. Markus Otto, Neurologue, chef de l'hôpital de jour de neurologie, professeur adjoint du service de neurologie, directeur du laboratoire de recherche sur le diagnostic des maladies neurodégénérative, université d'Ulm, Allemagne.

Et par le Dr. Patrick Oeckl, Chercheur en neuroprotéomique et biomarqueurs, département de neurologie, université d'Ulm.



Markus Otto, réunion annuelle de la Fondation Thierry Latran.