

Comprendre l'homéostasie redox pour améliorer les déficits de transport axonal dans la SLA

Acronyme : Axon ALS

Investigateur Principal : Jonathan Gilthorpe

Subvention : 247 000€

Durée du projet : trois ans

Ainsi, à l'état quiescent, on dit que la balance antioxydants/pro-oxydants (balance rédox) est en équilibre. Cependant cette homéostasie rédox peut être rompue, soit par une production excessive d'ERO (comme dans le vieillissement ou l'athérosclérose), soit par une diminution des capacités antioxydantes (comme chez les personnes souffrant d'obésité et les fumeurs). On parle alors de stress oxydant.

Résumé du projet de recherche

La découverte du gène SOD1, premier gène identifié comme une des causes de la SLA en 1993 a permis le développement d'un traitement prometteur par oligonucléotides antisens. Le rationnel pour chercher à diminuer l'expression de SOD1 est de combattre la toxicité induite par l'agrégation des protéines SOD1 altérées : en réduisant le niveau de protéines cela réduit son potentiel à se déplier et à s'agréger. Il est également basé sur l'hypothèse que les protéines SOD1 ne sont pas des protéines essentielles chez l'homme. Ces hypothèses ont été validées principalement sur des modèles de souris dont le gène a été supprimé, si elles ont une neuropathie périphérique, elles n'ont pas un phénotype de SLA. Cependant la découverte d'enfants porteurs d'une mutation SOD1 homozygote spécifique induisant une perte de fonction et qui présentent une neuropathie progressive qui n'est pas une SLA indique que la fonction de la protéine SOD1 n'est pas connue chez l'homme. L'importance de la protéine SOD1 chez l'homme est montrée par le fait qu'il n'y a pas d'autres personnes trouvées homozygotes SOD1 avec perte de fonction. Les récentes techniques utilisant CRISPR/ Cas9 ont permis d'établir un rôle vital de la SOD1 dans les cellules neuronales humaines obtenues à partir d'iPSCs (cellules souches pluripotentes induites). Par conséquent en plus du gain de fonction toxique (GdF), la perte de fonction (PdF) pourrait aussi contribuer à la SLA. Il est important de mieux comprendre la fonction de la SOD1 en particulier au moment où sont testées des molécules permettant de diminuer les taux de SOD1.

Ce projet vise à définir les fonctions principales de la protéine humaine SOD1. Il a été observé des déficits de transport axonal dans la SLA. La SOD1 s'accumule dans des vésicules pendant leur transport rétrograde dans les axones des neurones moteurs.

L'hypothèse est qu'une des fonctions importantes de la protéine SOD1 est la régulation de ce transport via le système redox. Cette équipe a mis au point un nouveau modèle d'étude du transport dans les axones sur des cellules humaines dérivées d'iPSCs.

Ce modèle permettra de quantifier les effets de SOD1 tant sur la perte de fonction que sur le gain toxique de fonction ainsi que la capacité antioxydante altérée sur le transport axonal afin de :

- Comprendre l'effet gain de fonction, perte de fonction relative sur le transport axonal et sur la survie des neurones moteurs.
- Analyser les changements dans les vésicules
- Développer une méthode pour diagnostiquer rapidement les maladies

**Comprendre l'homéostasie redox pour
améliorer les déficits de transport axonal dans la SLA**

Application potentielle de ce projet en clinique :

Ce projet vise à déterminer si la PdF et le GdF SOD1 contribuent de manière significative au dysfonctionnement des motoneurones par le transport axonal. Par la suite, il sera étudié la façon dont la PdF et le GdF SOD1 peuvent influencer l'apparition et la progression de la SLA d'une manière interdépendante ou indépendante. Ces connaissances peuvent fournir de nouvelles pistes pour le traitement de la SLA. Ce projet fournira également un nouveau cadre conceptuel pour comprendre la dynamique du phénotype SOD1-ALS.

Ce projet sera réalisé par le Dr. Jonathan Gilthorpe, Professeur associé,
Département de de biologie médicale intégrative,
Université d'Umeå, Suède.

