

Etudes précliniques des inhibiteurs de l'histone désacétylase 6 (HDAC6) dans un modèle de souris FUS

Acronyme : ALS – HDAC6

Investigateur Principal: Ludo Van den Bosch

Subvention : 120 000€

Durée du projet : deux ans

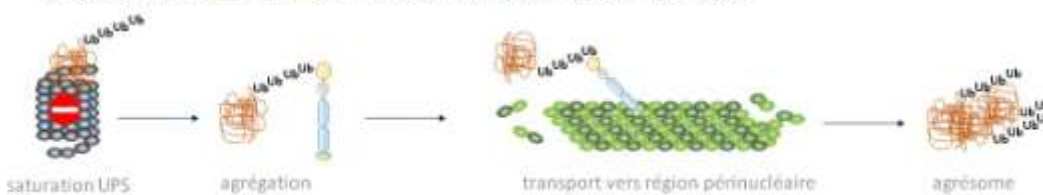
Résumé du projet de recherche

Dans ce projet de recherche, nous allons étudier le potentiel thérapeutique des inhibiteurs de l'histone désacétylase 6 (HDAC6).

HDAC6 est une enzyme membre de la classe IIb des HDACs, elle est la seule possédant l'activité de déacétylation de la tubuline. De plus, son extrémité C-terminale se lie à l'ubiquitine et régule le transport des protéines ubiquitinylées le long des microtubules. Les perturbations du transport axonal et la présence d'agrégats ubiquitinylés sont deux marqueurs de SLA. D'ailleurs, la dénervation du muscle due à la perte de l'axone est l'un des premiers problèmes observés dans les modèles animaux de SLA et le dysfonctionnement de l'axone du motoneurone semble être un événement crucial et initial.

Les deux fonctions de l'HDAC6

1. HDAC6 réduit le stress protéique via les agrésomes et le système d'autophagie



2. HDAC6 deacétyle l'α-tubulin et réduit le transport axonal



HDAC6 est un élément central de la réponse cytoprotectrice des cellules contre l'accumulation d'agrégats protéiques, elle induit et coordonne l'ensemble des voies permettant à la cellule de faire face à leur toxicité (accumulation de protéines mal repliées et hautement ubiquitinylées) en participant au transport des agrégats et en assurant la formation des agrésomes et en induisant leur dégradation par autophagie.

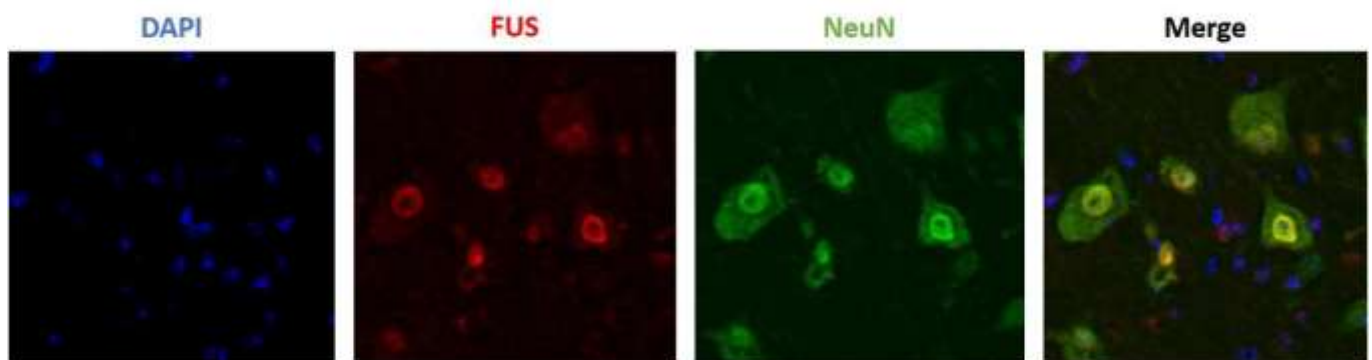
Le premier but de ce projet est de déterminer l'effet de l'inhibition sélective de la fonction de déacétylation de l'HDAC6 dans un modèle de souris FUS. Pour cela, nous traiterons ces souris avec différents inhibiteurs HDAC6 pour trouver celui qui produit les meilleurs résultats. La surveillance phénotypique détaillée de la fonction

Etudes précliniques des inhibiteurs de l'histone désacétylase 6 (HDAC6) dans un modèle de souris FUS

motrice et les mesures électrophysiologiques seront réalisées pour évaluer la progression de la maladie. En outre, l'effet sur la survie sera évalué.

Ensuite, nous supprimerons génétiquement HDAC6 en croisant les souris FUS avec des souris knock-out pour le gène HDAC6 et nous traiterons ces souris transgéniques avec les inhibiteurs HDAC6.

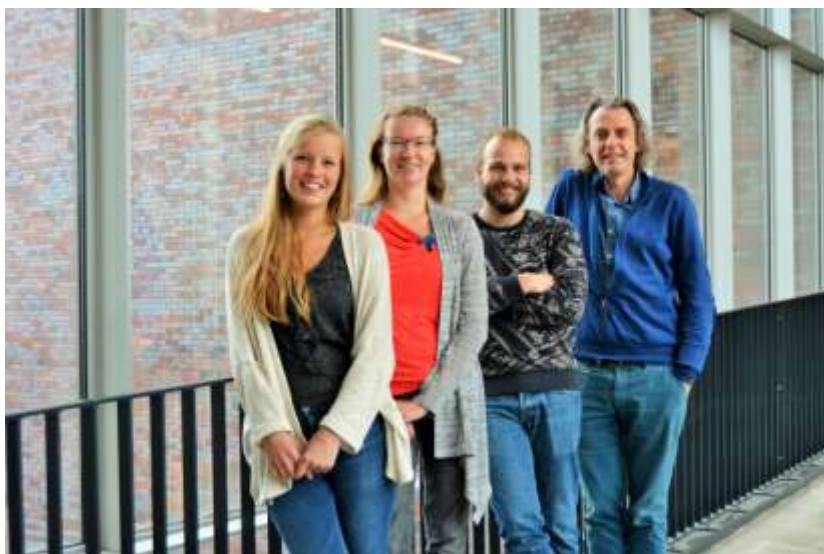
Enfin, nous réaliserons, une analyse biochimique et immunohistochimique détaillée sur des tissus du système nerveux central et périphérique avec des mesures in vitro de transport axonal pour mieux comprendre le mode de l'action des inhibiteurs HDAC6.



FUS(rouge) est exprimé fortement dans le noyau des cellules neuronales (vert) de la moelle épinière des souris transgéniques FUS

Notre espoir est de poser les bases en préclinique pour une utilisation des inhibiteurs de l'HDAC6 dans le traitement de la SLA.

Ce projet est réalisé par le Pr Ludo Van Den Bosch, chercheur au Vesalius Research Center, Université Catholique de Louvain en Belgique.



L'équipe des chercheurs travaillant sur le projet:

Elisabeth Rossaert (doctorante)

Eveliina Pollari (post doc)

Tom Jaspers (technicien)

Pr Ludo Van den Bosch