

### Thème 3- Contrôle qualité des mitochondries dans les maladies neurodégénératives (Responsable : JC Liévens)

Il a été largement suggéré que les défauts mitochondriaux jouent un rôle déterminant dans les maladies neurodégénératives, réduisant ainsi les taux d'ATP et augmentant les radicaux libres. Dans ce contexte, les mécanismes de contrôle qualité des mitochondries permettent de restaurer le fonctionnement normal des mitochondries, en réduisant les constituants endommagés ou en dégradant l'organelle entier par autophagie sélective (mitophagie). Ces dernières années nous avons étudié le rôle du contrôle qualité des mitochondries dans la maladie de Huntington (MH). Nous avons démontré que l'élimination des mitochondries défectueuses est perturbée dans les cellules striatales exprimant la Huntingtine mutée. En revanche, la surexpression de PINK1 (PTEN-induced putative kinase 1), qui contrôle la mitophagie, restaure partiellement la dégradation des mitochondries non-fonctionnelles dans ces cellules. Nous avons également mis en évidence des effets bénéfiques de PINK1 *in vivo*. Tandis que l'expression de la Huntingtine mutante dans les neurones de drosophile induit la fragmentation des mitochondries et l'accumulation de mitochondries de forme anormale, PINK1 corrige la morphologie des mitochondries. Ainsi, nos données suggèrent que la mitophagie est altérée en présence de la Huntingtine mutée et que d'augmenter le contrôle qualité des mitochondries au travers de la voie PINK1-Parkin améliore l'intégrité des mitochondries et la neuroprotection dans la MH.

Nous avons récemment étudié le rôle du contrôle qualité des mitochondries dans une autre maladie neurodégénérative : la sclérose latérale amyotrophique (SLA). Parmi les gènes récemment associés à la SLA, des mutations de TDP-43 (TAR DNA-binding protein 43 kDa) sont responsables de cas familiaux mais aussi l'accumulation cytoplasmique de la forme native de TDP-43 est retrouvée chez quasi tous les cas sporadiques de SLA. Nous avons donc entrepris une analyse sur des drosophiles exprimant TDP-43 native ou mutée. Nous avons démontré que l'expression de TDP-43 dans les neurones de drosophile conduit aussi à une fragmentation des mitochondries. Celle-ci est corrélée par une expression moindre de la protéine de fusion Mitofusine. TDP-43, qui régule le métabolisme des transcrits, semble directement cibler les ARNs codant la Mitofusine. Plus important, nous montrons pour la première fois que d'augmenter l'expression de la Mitofusine atténue les défauts induits par TDP-43 à la jonction neuromusculaire ainsi qu'améliore le comportement locomoteur. L'ensemble de nos données nous amène à proposer que les effets bénéfiques de la Mitofusine résultent d'un meilleur fonctionnement des mitochondries. A présent, nous voulons disséquer davantage les mécanismes mis en jeu.

Nous poursuivons nos travaux pour identifier de nouvelles cibles afin de maintenir l'homéostasie et le fonctionnement des mitochondries. En particulier, nous nous intéressons aux interactions entre le réticulum endoplasmique et la mitochondrie. Celles-ci influencent l'activité de plusieurs enzymes mitochondriales incluant la pyruvate déshydrogénase, des enzymes du cycle de Krebs et même de la phosphorylation oxydative.