

Contrecarrer les dysfonctions mitochondriales dans les maladies neurodégénératives

Des défauts énergétiques et un stress oxydant accru résultant d'une dysfonction mitochondriale sont des déterminants clés dans de nombreuses maladies neurodégénératives. Notre objectif principal est de trouver des cibles thérapeutiques pour les corriger. Nous nous intéressons plus particulièrement à deux pathologies motrices : la sclérose latérale amyotrophique et la paraplégie spastique de type 7.

1- La sclérose latérale amyotrophique (SLA) est due à la perte des neurones moteurs conduisant à la paralysie progressive des patients. En utilisant les outils génétiques chez la drosophile, nous avons apporté la première démonstration *in vivo* que le récepteur Sigma-1 pourrait être une cible pertinente pour prévenir les déficits énergétiques et le stress oxydant dans la SLA (Couly et al., Hum Mol Genet 2020; Lee et al., Nat Comm. 2020). Une deuxième stratégie thérapeutique qui se dégage de nos travaux est d'augmenter le métabolisme du glucose (Besson et al., PLoS One 2015 ; Manzo et al., ELife 2019). A présent, nous voulons valider ces cibles et disséquer leur mécanisme d'action sur des modèles vertébrés de la SLA chez le poisson-zèbre ou la souris.

2- La paraplégie spastique de type 7 (SPG7) se caractérise par la présence d'une spasticité, d'ataxie cérébelleuse et d'ophtalmoplégie externe chronique. Elle est due à la dégénérescence de la voie cortico-spinale. SPG7 est une maladie héréditaire causée par des mutations dans le gène *spg7* codant la protéase mitochondriale, Paraplégine. Cependant, alors que cette maladie est considérée comme récessive, certaines observations cliniques plaident également pour un impact néfaste de la mutation de *spg7* à l'état hétérozygote. Notre objectif est d'apporter la preuve que la présence d'une seule copie mutée de *spg7* agit en tant que facteur de risque prédisposant au développement de symptômes neurologiques. L'étude portera *in cellulo* sur des fibroblastes issus de biopsie de peau de patients symptomatiques porteurs de la mutation *spg7* à l'état hétérozygote simple ou homozygotes et des individus contrôles. En parallèle une analyse est également réalisée *in vivo* sur un organisme modèle, la drosophile. L'utilisation de ce modèle génétique permettra d'identifier des gènes et donc des cibles modifiant la pathologie SPG7. A plus long terme, elles seront validées sur des modèles poisson-zèbre.

Membres de l'équipe thématique

Jean-Charles Liévens, PhD HDR, Programme leader

Cécilia Marelli, MD PhD, Co-responsable projet SPG7

Christelle Lasbleiz, MCU PhD

Julien Le Friec, IR