

## **Projet 1. Déficit de communication entre RE et mitochondries dans les maladies neurodégénératives : de la physiopathologie à la thérapie (leader du groupe : Benjamin Delprat)**

Le **syndrome de Wolfram** est une maladie rare caractérisée par un diabète, une atrophie optique, une surdité neurosensorielle et des déficits cognitifs et psychiatriques. Nous avons montré que ces symptômes étaient dus à un **déficit de communication entre le RE et les mitochondries au niveau des MAM** (membranes du RE associées aux mitochondries). De manière assez intéressante, ce déficit se retrouve également dans d'autres maladies neurodégénératives (MA, maladie de Parkinson, SLA) et métaboliques (diabète, cardiomyopathie). Notre objectif est de comprendre les voies de signalisation à l'origine de ce déficit et d'identifier de nouvelles stratégies thérapeutiques pour restaurer cette communication. Nous avons identifié un premier mécanisme de communication RE-mitochondrie altérée dans le syndrome de Wolfram. WFS1, la protéine déficiente dans le syndrome de Wolfram, interagit avec NCS1 pour moduler le nombre de contacts entre le RE et les mitochondries mais aussi la quantité de  $Ca^{2+}$  qui passera de la lumière du RE à la matrice des mitochondries (*Angebault et al. Science Signaling* 2018). Nous recherchons actuellement des traitements efficaces de ces pathologies des MAM, les MAMpathies. Notre objectif est d'abord de restaurer ces déficits de communication dans le syndrome de Wolfram, puis de décliner notre solution thérapeutique à d'autres pathologies d'autres MAMpathies. Nous avons déjà démontré que la surexpression de NCS1 est capable de restaurer les déficits cellulaires dans les fibroblastes des patients. Notre objectif est donc d'utiliser une thérapie génique originale dans des modèles murins du syndrome de Wolfram. Une seconde approche repose sur le criblage d'une chimiothèque de molécules actives (nouvelles entités chimiques ou médicaments repositionnables) sur un modèle de poisson zèbre du syndrome de Wolfram.

### **Personnels impliqués dans le projet :**

Chercheurs : Benjamin Delprat, Sylvain Bartolami, Jean-Charles Liévens, Tanguy Maurice, Mireille Rossel  
Post-doc : Elodie Richard  
Doctorante : Lucie Crouzier  
Personnel technique : Camille Diez, Nicolas Cubedo, Jérôme Sarniguet  
Etudiants en Master : Hala Alzaeem

### **Collaborations :**

Alain Lacampagne (Inserm, Univ Montpellier) ; Cécile Delettre (Inserm, Univ Montpellier) ; Jing Wang (Inserm, Univ Montpellier) ; David Virieux, Jean-Luc Pirat (ENSCM, CNRS, Montpellier)  
Maria-Grazia Biferi (Institut de Myologie, Paris); Jean-Jacques Bourguignon, Martine Schmitt, (CNRS, Univ Strasbourg)  
Paolo Pinto (Univ Ferrara, Italie); Carmen Abate (Univ Bari, Italy); Marc Thiry (GIGA, Liège);  
Tsung-Ping Su (NIDA, USA)

### **Financements en cours :**

Fondation Maladies rares, Région Occitanie, FRC, SOS Rétinite France, Retina France, Fondation pour l'Audition, Association Syndrome de Wolfram, Eye Hope Foundation, Snow Foundation for Wolfram syndrome Research, Inserm Transfert.