

Projet 2. Lutte contre les dysfonctionnements mitochondriaux dans les maladies neurodégénératives (leader du groupe : Jean-Charles Liévens)

Les défauts énergétiques et l'augmentation du stress oxydatif résultant d'un dysfonctionnement mitochondrial 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 SLA et la **paraplégie spastique de type 7 (SPG7)**.

1- La SLA est due à la perte de motoneurones conduisant à la paralysie progressive des patients. À l'aide d'outils génétiques chez la drosophile, nous avons fourni la première démonstration in vivo que le S1R pourrait être une cible pertinente pour prévenir les déficits énergétiques et le stress oxydatif dans la SLA (Couly *et al.*, *Hum Mol Genet* 2020; Lee, Liévens, Wang *et al.*, *Nat Commun* 2020). Une deuxième stratégie thérapeutique qui émerge de nos travaux est d'augmenter le métabolisme du glucose (Besson *et al.*, *PLoS One* 2015; Manzo *et al.*, *ELife* 2019). Nous voulons maintenant 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 SPG7 se caractérise par la présence de spasticité, d'ataxie cérébelleuse et d'ophtalmoplégie externe chronique. Elle est due à la dégénérescence de la voie cortico-spinale et du cervelet. La SPG7 est une maladie héréditaire causée par des mutations dans le gène *spg7* codant pour une protéase mitochondriale, la Paraplegine. Cependant, alors que cette maladie est considérée comme récessive, certaines observations cliniques plaident également en faveur d'un impact néfaste de la mutation *spg7* à l'état hétérozygote. Notre objectif est de comprendre si la présence d'une seule copie mutée de *spg7* agit comme un facteur de risque prédisposant au développement de symptômes neurologiques. L'étude se concentre sur les fibroblastes obtenus à partir de biopsies cutanées de patients symptomatiques porteurs de la mutation *spg7* à l'état hétérozygote simple ou à l'état homozygote/double hétérozygote et d'individus témoins. En parallèle, une analyse est également réalisée in vivo sur un organisme modèle, la drosophile. L'utilisation de ce modèle génétique permet l'identification de gènes et de cibles modifiant la pathologie SPG7. A plus long terme, ils seront validés sur des modèles de poisson zèbre.

Personnels impliqués dans le projet :

Chercheurs/cliniciens : Jean-Charles Liévens, Cecilia Marelli, Mireille Rossel, Benjamin Delprat, Tanguy Maurice

Personnel technique : Nicolas Cubedo, Jérôme Sarniguet

Etudiants en Master : Apolline Delauney, Amandine Peyrel, Thomas Reguero, Gabriel Vazquez

Collaborations :

Christelle Lasbleiz (groupe 1, MMDN)

Alexandra Durr (ICM, Paris)

Alex Whitworth (MRC, Cambridge UK); Daniela Zarnescu (Univ Arizona, USA); Tsung-Ping Su (NIDA, Baltimore USA)

Financements en cours :

Association Strümpell-Lorrain HSP France, EPHE, Key Initiatives MUSE.