

FICHE SUJET DE THESE

Sujet N° (à remplir par l'ED) :	FINANCEMENT : <input checked="" type="checkbox"/> Demandé <input type="checkbox"/> Acquis	Origine du financement :
Titre de la thèse : Etude des interactions agrégats protéiques - mitochondries et de leur rôle dans l'atteinte neurodégénérative de la Sclérose Latérale Amyotrophique		3 mots-clés : - Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) - Mitochondria - TDP-43
Unité/équipe encadrante : UMR CNRS 6015 INSERM U1083 - MITOVASC Physiopathologie cardioVASCuaire et MITOchondriale, équipe Mitolab		
Directeur de thèse : Dr. Arnaud CHEVROLLIER, HDR Dr. Philippe CODRON MD, PhD		Coordonnées : CHU Bât IRIS/IBS 4 rue Larrey, 49933 Angers cedex 9 Tel : + 33 (0) 2 44 68 84 05 + 33 (0) 2 44 68 84 18
Contexte socioéconomique et scientifique : <p>La sclérose latérale amyotrophique (SLA) est la troisième maladie neurodégénérative de l'adulte, avec plus de 7 000 patients atteints en France. La maladie est caractérisée par une dégénérescence des neurones moteurs, responsable d'une paralysie diffuse d'aggravation progressive aboutissant au décès des patients environ 20 à 30 mois après le début des symptômes (Kiernan, 2011 ; Chio 2013). Il n'existe à ce jour aucun traitement curatif de la SLA, et la recherche clinique a été marquée ces 20 dernières années par une multitude d'essais négatifs (Mitsumoto, 2014). Ces résultats sont en grande partie liés à la méconnaissance des mécanismes physiopathologiques à l'origine de la dégénérescence motoneuronale, à la grande hétérogénéité clinique des patients avec de nombreux endophénotypes mal définis, et à l'absence de modèles cellulaires et animaux reproduisant fidèlement la maladie.</p> <p>Ces dernières années, plusieurs avancées dans le champ de la recherche sur la SLA ont permis d'émettre des hypothèses quant aux mécanismes neurodégénératifs impliqués dans la maladie, avec en particulier des pistes prometteuses portant sur la formation d'agrégats intracytoplasmiques de protéine anormale TDP-43 et le retentissement de ces derniers sur le métabolisme motoneuronal, en particulier mitochondrial (Neumann, 2006 ; Wang, 2016).</p>		
Hypothèses et questions posées : <p>Notre équipe MitoLab conduit depuis plus de 15 ans des projets de recherche centrés sur les processus neurodégénératifs d'origine mitochondriaux à l'origine des maladies neurologiques héréditaires et acquises, en combinant des approches génétiques (Bonneau D, 2014 ; Gerber S, 2017 ; Goudenège, 2018), biochimiques (Chevrollier, 2008 ; Guillet, 2010), métaboliques (Chao de la Barca, 2016 ; Bocca, 2018) et histologiques (Chevrollier, 2012 ; Codron, 2018).</p> <p>Nous avons récemment mis au point un nouveau protocole d'acquisition en microscopie super-résolutive STORM (Stochastic Optical Reconstruction Microscopy) sur coupes histologiques cérébrales en combinant des techniques d'histopathologie et d'imagerie cellulaire (Codron et al. in review Nat Comm). Cette nouvelle approche a permis de caractériser avec un niveau de détails sans précédent la structure et l'organisation moléculaire de lésions neuronales au sein du système nerveux central de patients atteints de maladies neurodégénératives.</p> <p>L'objectif de ce projet est d'utiliser cette technique d'imagerie novatrice pour caractériser à l'échelle nanoscopique les lésions observées au sein des motoneurons des patients atteints de SLA en ciblant plus particulièrement les inclusions protéiques TDP-43 et les mitochondries, afin d'émettre des hypothèses sur leur genèse, sur leur pathogénicité et leur propagation dans le système nerveux central. Une approche translationnelle tentera de détacher différents profils clinico-pathologiques au sein des patients afin d'identifier des endophénotypes aux mécanismes de neurodégénérescence distincts, et d'ouvrir de nouvelles perspectives dans les domaines du diagnostic et de la médecine personnalisée. Enfin, l'étude des lésions observées au sein des modèles cellulaires et animaux utilisés dans la recherche sur la SLA permettra de mettre en avant les similitudes et différences neuropathologiques et définir les points forts et limites de ces modèles.</p>		
Grandes étapes de la thèse : <p>Première partie : Nous analyserons avec précision l'architecture et la composition des lésions observées au sein des neurones du cortex moteur et de la moelle épinière des patients atteints de SLA en utilisant la nouvelle approche STORM sur coupes histologiques de tissus, en nous intéressant plus particulièrement aux agrégats intracytoplasmiques de protéine TDP-43 et aux rapports et interactions de ces derniers avec les mitochondries. Nous étudierons l'architecture des lésions et leur composition et tenterons d'identifier des endophénotypes anatomo-cliniques de la maladie en utilisant une approche translationnelle. Enfin nous émettrons des hypothèses physiopathologiques quant aux interactions entre agrégats protéiques et réseau mitochondrial des motoneurons, et à leur genèse et propagation au sein du système nerveux central des patients.</p> <p>Seconde partie : Une approche similaire sera appliquée aux modèles cellulaires et animaux utilisés dans la recherche sur la SLA. Nous analyserons les lésions protéiques et mitochondriales développées par les modèles pseudoneuronaux en culture après induction pathologique par surexpression de la protéine TDP-43 sauvage ou mutée et par exposition à un stress oxydant. Au cours d'une mobilité au sein du laboratoire de recherche Canadien CERVO dirigé par le Professeur Jean-Pierre JULIEN, nous étudierons les inclusions intraneurales protéiques et mitochondriales présentées par différents les modèles murins, classiques (transgéniques TDP-43A315T, TDP-43G348C) ou plus novateurs (double transgénique TDP-43/UBQLN2, induction par injection intracérébrale d'agrégats). Nous comparerons les résultats obtenus sur ces modèles avec ceux observés sur coupes histologiques de patients avec pour objectif d'identifier les mécanismes physiopathologiques communs et distincts.</p> <p>Troisième partie : Rédaction d'articles scientifiques en Anglais reprenant les résultats de nos travaux et communications écrites, affichées et orales scientifiques et grand public. Rédaction de la thèse et soutenance.</p>		

Compétences scientifiques et techniques requises par le candidat :

Connaissances avancées en neurosciences et neuropathologie, expérience dans le domaine des techniques d'imagerie cellulaire haute- et super-résolution (préparation, acquisition et traitement d'image), connaissances en Biostatistique, et aisance rédactionnelle et orale.

3 publications de l'équipe d'accueil relatives au domaine :

Codron P, Letournel F, Bodin A, Renaud L, Verny C, Duyckaerts C, Julien J-P, Cassereau J, Chevrollier A. Imaging Human Brain at the Nanoscale Level with Stochastic Optical Reconstruction Microscopy (STORM). In review. 2019. Nat Comm.

Pozzi S, Thammisetty S, Codron P, Rahimian R, Gravel C, Kriz J and Julien J-P. Single chain antibodies against TDP-43-RRM1 domain as a therapeutic approach for TDP-43 proteinopathy. 2019. Journal of Clinical Investigation. 129 (4), 1581-1595

Codron P, Cassereau J, Vourc'h P, Veyrat-Durebex C, Blasco H, Kane S, Procaccio V, Letournel F, Verny C, Lenears G, Reynier P, Chevrollier A. Primary fibroblasts derived from sporadic amyotrophic lateral sclerosis patients do not show ALS cytological lesions. 2018. Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener. 31:1-11

Collaborations nationales et internationales :

- Dr Franck LETOURNEL : Laboratoire de Neurobiologie et Neuropathologie CHU d'Angers, Angers, France.
- Pr Jean-Pierre JULIEN : CERVO Brain Research Centre, 2601 Chemin de la Canardière, Québec, QC, Canada
- Dr Mathilde DUCHESNE : Laboratoire d'Anatomie Pathologique, Centre Hospitalier Universitaire de Limoges, Limoges, France

Références

Bocca C, Kouassi Nzoughe J, Leruez S, et al. A Plasma Metabolomic Signature Involving Purine Metabolism in Human Optic Atrophy 1 (OPA1)-Related Disorders. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2018;59(1):185-195.

Bonneau D, Colin E, Oca F, et al. Early-onset Behr syndrome due to compound heterozygous mutations in OPA1. Brain. 2014;137(Pt 10):e301.

Chao de la Barca JM, Simard G, Amati-Bonneau P, et al. The metabolomic signature of Leber's hereditary optic neuropathy reveals endoplasmic reticulum stress. Brain. 2016;139(11):2864-2876.

Chevrollier A, Guillet V, Loiseau D, et al. Hereditary optic neuropathies share a common mitochondrial coupling defect. Ann Neurol. 2008;63(6):794-798.

Chevrollier A, Cassereau J, Ferré M, et al. Standardized mitochondrial analysis gives new insights into mitochondrial dynamics and OPA1 function. Int J Biochem Cell Biol. 2012;44(6):980-988.

Chiò A, Logroscino G, Traynor BJ, et al. Global epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review of the published literature. Neuroepidemiology. 2013;41(2):118-30.

Codron P, Cassereau J, Vourc'h P, et al. Primary fibroblasts derived from sporadic amyotrophic lateral sclerosis patients do not show ALS cytological lesions [published correction appears in Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener. 2018 Aug;19(5-6):477].

Codron P, Letournel F, Bodin A, et al. Imaging Human Brain at the Nanoscale Level with Stochastic Optical Reconstruction Microscopy (STORM). In review. 2019. Nat Comm.

Gerber S, Charif M, Chevrollier A, et al. Mutations in DNM1L, as in OPA1, result in dominant optic atrophy despite opposite effects on mitochondrial fusion and fission. Brain. 2017;140(10):2586-2596.

Goudenège D, Bris C, Hoffmann V, et al. eKLIPse: a sensitive tool for the detection and quantification of mitochondrial DNA deletions from next-generation sequencing data. Genet Med. 2019;21(6):1407-1416.

Guillet V, Gueguen N, Verny C, et al. Adenine nucleotide translocase is involved in a mitochondrial coupling defect in MFN2-related Charcot-Marie-Tooth type 2A disease. Neurogenetics. 2010;11(1):127-133.

Kiernan MC, Vucic S, Cheah BC, et al. Amyotrophic lateral sclerosis. Lancet. 2011;377(9769):942-955.

Mitsumoto H, Brooks BR, Silani V. Clinical trials in amyotrophic lateral sclerosis: why so many negative trials and how can trials be improved? Lancet Neurol. 2014;13:1127-38

Neumann M, Sampathu DM, Kwong LK, et al. Ubiquitinated TDP-43 in frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis. Science. 2006;314(5796):130-133.

Wang W, Wang L, Lu J, et al. The inhibition of TDP-43 mitochondrial localization blocks its neuronal toxicity. Nat Med. 2016;22(8):869-878.