

Le consortium international VITAL pour étudier le rôle des exosomes musculaires dans la SLA

Texte rédigé par Stéphanie Duguez (Ulster University, Irlande) et Pierre-François Pradat (Hôpital de la Salpêtrière, Centre SLA, Sorbonne Universités, UPMC Univ Paris 06, CNRS, INSERM, LIB, Paris)

Dans la SLA, l'atrophie du muscle a longtemps été considérée comme seulement une conséquence de la souffrance du motoneurone. Toutefois, on sait que pendant le développement, la survie des motoneurones est dépendante de facteurs produits par les muscles (facteurs trophiques). D'autre part, il a été montré que la dégénérescence des motoneurones débutait à leur extrémité distale, au niveau de la jonction entre le nerf et le muscle.

Une voie de recherche originale avait été initiée par l'équipe de la Pitié-Salpêtrière (Dr Pierre-François Pradat), grâce notamment au soutien de l'ARSLa, pour explorer si des anomalies proprement musculaires pouvaient être impliquées dans la mort des motoneurones. L'équipe de la Pitié-Salpêtrière, en collaboration avec une équipe de Strasbourg (Drs José-Luis Gonzalez de Aguilar, Luc Dupuis et Jean-Philippe Loeffler), avait déjà montré que des modifications de l'expression de plusieurs gènes au sein du muscle étaient associées à la progression de la maladie.

Quels sont les mécanismes pouvant expliquer que des désordres du muscle puissent induire une souffrance des motoneurones ? La question restait en suspens ...

C'est grâce à l'apport du Dr Stéphanie Duguez à ce travail, que des acteurs inattendus sont devenus suspects de jouer un rôle clé : les exosomes qui sont des vésicules de 30 à 90 nm libérées par une cellule dans son environnement. Ces exosomes jouent un rôle majeur dans la communication entre les cellules et plusieurs laboratoires (dont celui de S Duguez) avaient montré que le muscle squelettique sécrète ces exosomes.

Les premiers résultats ont été récemment présentés au symposium de l'ENCALS 2017, qui suggèrent que les cellules musculaires des patients SLA sécrètent une quantité d'exosomes beaucoup plus importante que les cellules contrôles. Ces exosomes se sont révélés être toxiques pour la cellule musculaire elle-même et pour les motoneurones. Ceci pourrait affecter la communication muscle – neurone et être ainsi un élément clef de la progression de la pathologie. Un soutien de l'ARSLa a pu être obtenu l'année dernière pour poursuivre ce travail dans le cadre d'un projet porté par les Drs Stéphanie Duguez et Pierre-François Pradat.

Plus récemment, ce travail a donné naissance à un consortium international VITAL (figure page 3) qui a obtenu un financement important d'une fondation américaine de recherche, la fondation Target-ALS. Ce consortium se compose de quatre équipes : S Duguez (Ulsar University, Royaume Uni), PF Pradat (AP-HP, UPMC Paris 6, France), C Raoul (INSERM UMR1051, Montpellier, France) et S Knoblach (George Washington University, Children's National Medical Center, Washington DC, USA). Il constituera une structure solide permettant de poursuivre des liens avec d'autres équipes, comme au niveau Français, celles des Dr José-Luis Gonzalez de Aguilar (Strasbourg), Pascal Leblanc (Lyon) et Hélène Blasco (Tours).

Ce travail analysera comment les exosomes produits par les cellules musculaires de patients SLA affectent le motoneurone. En parallèle, le contenu de ces exosomes sera analysé par des techniques à haut débit (protéomique, transcriptomique et métabolomique notamment). Cette caractérisation nous permettra d'identifier (1) les éléments toxiques sécrétés, et (2) les biomarqueurs spécifiques de la SLA. Nous tenterons alors de réguler la sécrétion des éléments toxiques et donc de corriger l'effet toxique de ces exosomes sur les motoneurones. Enfin, nous testerons la détection et la spécificité de ces biomarqueurs dans des échantillons sanguins de patients SLA. Etablir un lien entre la sécrétion d'exosomes et le processus pathologique SLA devrait conduire à l'identification de nouvelles cibles thérapeutiques

Exosomes SLA
sont toxiques



Objectif 1 :
Caractérisation de l'effet des
exosomes sur les motoneurons
(C. Raoul & S Duguez)

Objectif 2 :
Exploration du contenu des exosomes
(S Knoblach & S Duguez)



Objectif 3:
Régulation de la secretion des
elements toxiques.
(S Duguez & C Raoul)

Objectif 4:
Validation des
biomarqueurs circulant
(Dr PF Pradat & S Duguez)