

Altération et rôle des oligodendrocytes dans la Sclérose Latérale Amyotrophique

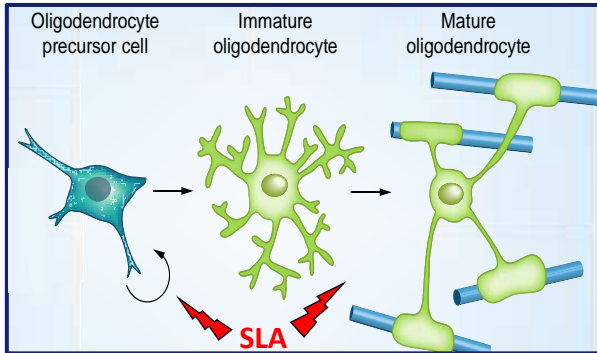
Jamet M, Dupuis L, Gonzalez de Aguilar J

INSERM U1118, Mécanismes centraux et périphériques de la neurodégénérescence,
Centre de Recherche Biomédicale de Strasbourg

Introduction

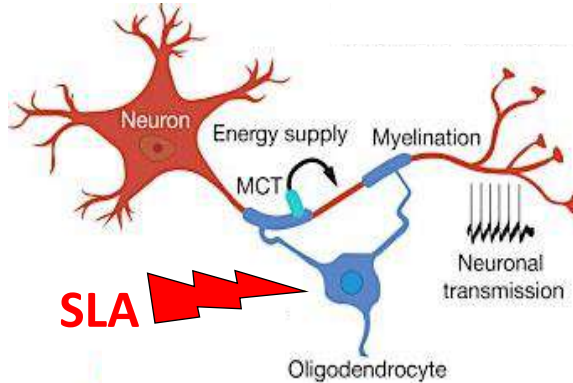
La Sclérose Latérale Amyotrophique est une maladie systémique caractérisée par la dégénérescence des neurones moteurs supérieurs et inférieurs, mais dans laquelle de nombreux types cellulaires sont affectés. Les **oligodendrocytes**, des cellules gliales qui interagissent avec les axones des motoneurones représentent 30% des cellules du Système nerveux central. Ils fabriquent la gaine de myéline et apportent un important soutien métabolique aux neurones.

Les oligodendrocytes sont affectés dans le modèle murin SOD



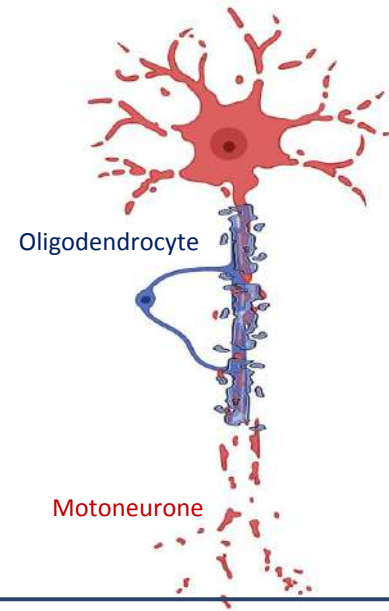
Les protéines de la myéline sont diminuées et les oligodendrocytes présentent des inclusions cytoplasmiques de FUS et TDP₄₃.

Chez les souris SOD, la prolifération et différenciation des précurseurs oligodendrocytaires (OPC) est altérée.



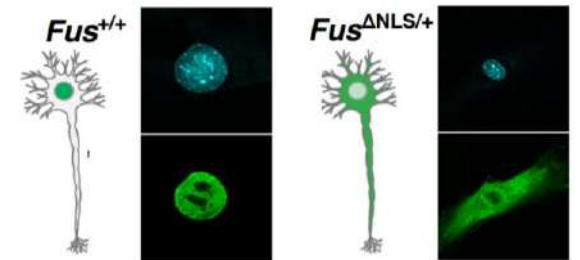
Des oligodendrocytes altérés peuvent entraîner la mort des motoneurones

- L'expression de SOD1 muté dans les oligodendrocytes entraîne la mort des neurones moteurs
- La suppression de SOD1 muté des oligodendrocytes retarde l'apparition de la maladie et prolonge la survie chez les souris SOD
- Des oligodendrocytes issus de patients entraînent *in vitro* la mort des neurones moteurs



Le modèle FUS^{ΔNLS} : un modèle murin de SLA fidèle aux patients

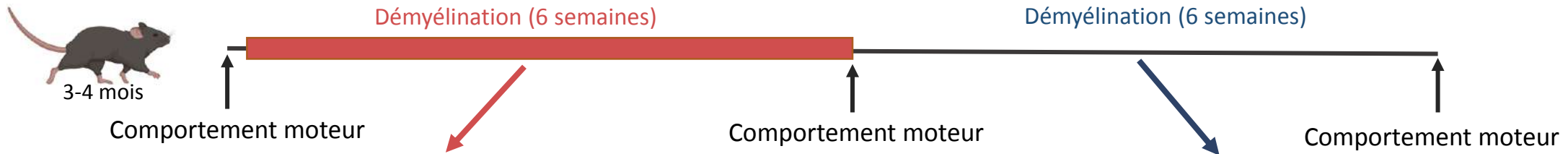
Des mutations dans la protéine FUS^{ΔNLS} provoquent des formes précoces de la Sclérose Latérale Amyotrophique, avec une progression rapide de la maladie. Notre modèle murin reproduit les mutations observées chez les patients en supprimant le signal de localisation nucléaire, ce qui entraîne la délocalisation cytoplasmique de la protéine.



Dans quelle mesure la mutation FUS^{ΔNLS} affecte les oligodendrocytes et leur fonction, et quel rôle ces cellules jouent-elles dans le déclenchement et la propagation de la maladie ?

Resultats :

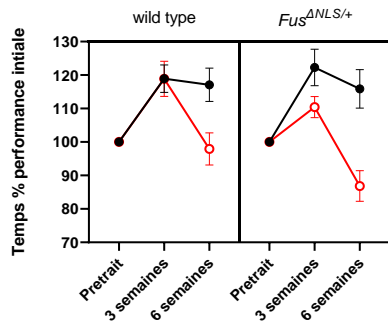
En réponse à une lésion du système nerveux central ou à de la démyélinisation, un pool d'OPC maintenu par mitose prolifère, migre et se différencie pour produire de nouveaux oligodendrocytes myélinisants. Afin d'évaluer la capacité des oligodendrocytes à remyéliniser le SNC suite à un stress démyélinisant, nous avons traité pendant 6 semaines nos souris $FUS^{\Delta NLS}$ avec de la cuprizone, un chélateur du cuivre qui induit **spécifiquement** et de manière **réversible** la mort des oligodendrocytes matures. Le traitement a ensuite été stoppé pendant 6 semaines. Les performances motrices des animaux ont été évaluées à l'aide des tests de la grille inversée et du rotarod.



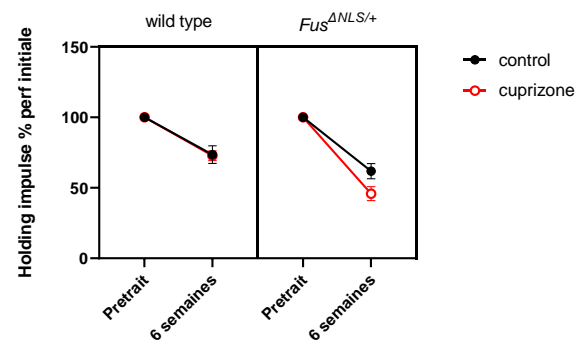
Démyélination



Rotarod % perf initiale



Inverted Grid % perf initiale démyélination

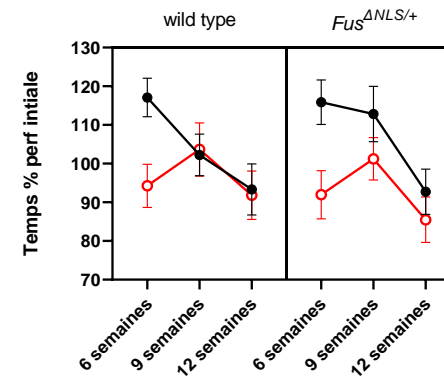


Les animaux $FUS^{\Delta NLS}$ sont plus sensibles au traitement à la cuprizone que les animaux WT.

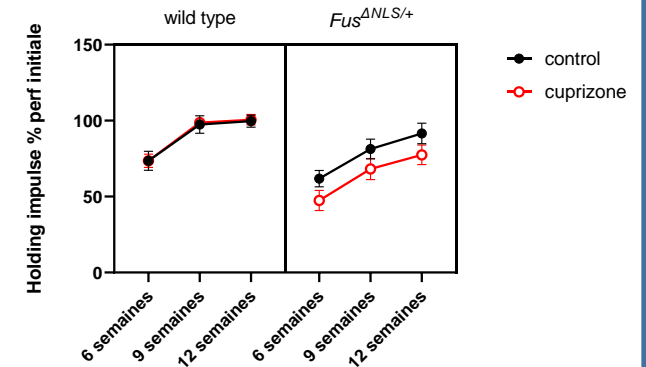
Remyélination



Rotarod % perf initiale



Inverted Grid % perf initiale récupération



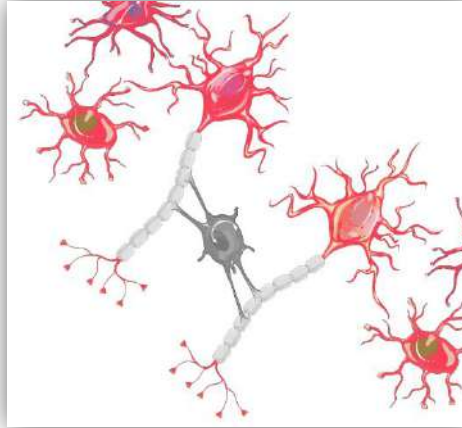
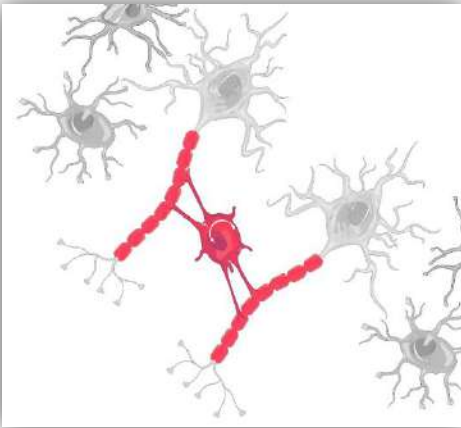
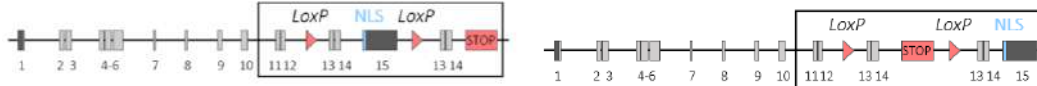
La récupération motrice des animaux $FUS^{\Delta NLS}$ n'est pas significativement différente de celle des WT

Discussion : Le traitement cuprizone affecte également différenciellement le comportement cognitif et social des animaux. Des analyses histologiques sont en cours pour quantifier la démyélinisation et identifier l'impact que la cuprizone a pu avoir sur d'autres types cellulaires que les oligodendrocytes chez les animaux $FUS^{\Delta NLS}$.

Perspectives

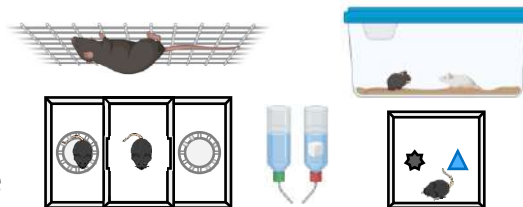
Identification de l'implication de la mutation $FUS^{\Delta NLS}$ oligodendrocytaire dans la SLA

Pour évaluer dans quelle mesure la mutation $FUS^{\Delta NLS}$ dans les oligodendrocytes est **suffisante** ou **nécessaire** pour déclencher et propager la maladie, nous sommes en train de créer deux modèles murins dans lesquels la mutation sera respectivement présente dans tous les types cellulaires sauf les oligodendrocytes et présente dans les oligodendrocytes seulement.

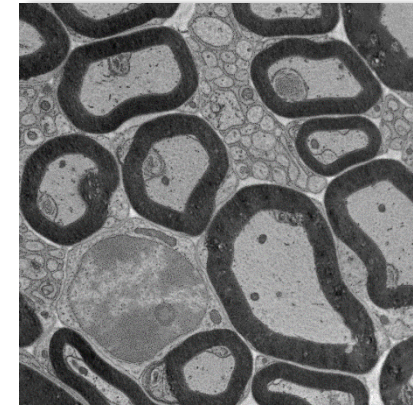


Représentation des deux modèles, en rouge les types cellulaires exprimant la mutation $FUS^{\Delta NLS}$

- 1) Validation des modèles
- 2) Caractérisation motrice des modèles
- 3) Caractérisation cognitive des modèles
- 4) Caractérisation histologique et biochimique



Caractérisation de la gaine de myéline des animaux $FUS^{\Delta NLS}$ par microscopie électronique



Analyse en cours dans 3 structures du cerveau, à 10 mois (n=8) :

- Taille des axones myélinisés
- G ratio
- Trous dans la gaine de myéline
- Détachements
- Organisation du cytosquelette

Conclusion

- Des études préliminaires sur SOD et sur des tissus de patients post mortem suggèrent une altération des oligodendrocytes dans la SLA
- Cette altération pourrait être responsable d'une dégénérescence des neurones moteurs
- Les oligodendrocytes semblent plus fragiles et plus sensibles chez les animaux portant la mutation $FUS^{\Delta NLS}$