

Implication du récepteur purinergique P2X4 dans la sclérose latérale amyotrophique

Maria Fakitsa, Master 2 NeuroBIM de Bordeaux, Institut des Maladies Neurodégénératives, CNRS UMR 5293, Centre Broca, Université de bordeaux.

Contexte

La sclérose latérale amyotrophique (SLA), également connue sous le nom de maladie de Charcot, est une maladie neurodégénérative progressive fatale qui affecte les cellules nerveuses responsables du contrôle des mouvements musculaires volontaires. La SLA entraîne une dégénérescence des motoneurons situés dans la moelle épinière et le cortex cérébral, conduisant à une faiblesse musculaire, une atrophie des muscles et une altération de la fonction motrice. À ce jour, aucun biomarqueur et aucun traitement curatif n'existe contre cette maladie dévastatrice. La SLA est aujourd'hui considérée comme une protéinopathie provoquée par l'accumulation de protéines mal conformées qui s'accompagne d'une neuroinflammation qui va accélérer la progression de la pathologie. La cause et les mécanismes impliqués restent mal connus bien qu'ils soient associés à la combinaison de facteurs génétiques et environnementaux. L'accumulation de protéines mal conformées se retrouve d'ailleurs dans les formes sporadiques (sALS) et les formes familiales (fALS) (Hardiman *et al*, 2017). La superoxyde dismutase 1 (SOD1) a été le premier gène dont l'association avec la SLA a été démontrée et de nouvelles protéines telles que TDP-43, FUS et C9orf72 liées à la SLA ont émergées plus récemment (Chio *et al*, 2014). Il existe aujourd'hui des modèles de souris basés sur toutes les mutations génétiques susmentionnées comme le modèle SOD1G93A (SOD1), utilisé dans cette étude qui est le modèle de souris transgénique le plus courant pour la SLA.

Aujourd'hui, il existe de plus en plus de preuves de l'implication de la signalisation purinergique dans les troubles du système nerveux central (SNC) via l'activation des récepteurs purinergiques (les récepteurs métabotropiques P2Y et ionotropiques P2X qui sont activés par l'ATP extracellulaire). Les récepteurs P2X et en particulier P2X4 est impliqué dans plusieurs pathologies du SNC, notamment la douleur chronique, la sclérose en plaques (SEP) et les maladies neurodégénératives, telles que la SLA (Duveau *et al*, 2020; Montilla *et al*, 2020).

Projet

L'équipe de l'IMN où j'ai effectué mon stage de Master a montré que le récepteur P2X4 présent à la surface des motoneurons et des cellules gliales de la moelle épinière est impliquée dans la progression de la SLA et la mort des souris SOD1. De manière forte intéressante, le nombre de protéines P2X4 est anormalement élevé à la surface des neurones et microglie de la moelle épinière des souris SOD1 mais aussi dans des cellules périphériques (macrophages) et ce bien avant l'apparition des premiers symptômes de la maladie. De plus, chez le modèle murin de la SLA, les souris SOD1, nous avons montré que l'ablation du gène codant pour P2X4 (P2X4KO) ou sa modification visant à augmenter le nombre de récepteurs à la surface des cellules (P2X4KI) améliorait, et ce dans les 2 cas, les performances motrices et la survie des souris SOD1 (Bertin *et al*, 2022). Si ces résultats montrent que P2X4 joue un rôle dans la SLA, ces résultats surprenants suggéraient que P2X4 puisse avoir des rôles différents en fonction du type cellulaire concerné et/ou à des temps différents au cours de la progression de la pathologie (Bertin *et al.*, 2022). Pour mieux comprendre le rôle cellule spécifique de P2X4 dans la pathogénèse de la SLA, le laboratoire a développé de nouveaux modèles murins triple transgéniques SOD1 conditionnels permettant

soit de supprimer ou d'augmenter l'expression de surface de P2X4 spécifiquement dans les motoneurones ou dans les cellules microgliales/macrophages.

Résultats

Durant mon stage de Master, sous la supervision de la doctorante Sara Carracedo et du Dr Eric Boué-Grabot à l'IMN de Bordeaux, j'ai contribué à analyser l'impact de la modification de l'expression cellule-spécifique de P2X4 sur les performances motrices des souris SOD1 au cours du temps. J'ai également évalué par des techniques d'immunohistofluorescence révélant les motoneurones (anti-ChaT) et les cellules microgliales (anti-Iba1) l'impact de la modification de l'expression cellule-spécifique de P2X4 sur la survie des motoneurones et l'activation microgliale sur des coupes de moelle épinière lombaire des différentes souris SOD1 à différents temps au cours de la progression de la pathologie.

Les résultats préliminaires indiquent que l'absence de P2X4 dans les neurones et que son augmentation dans les microglies/macrophages ont un effet bénéfique sur les symptômes moteurs et la survie des souris SOD1 la progression de la SLA. Dans la moelle épinière, cela se traduit également par une meilleure survie des motoneurones et une diminution de la réactivité microgliale. A l'inverse, les premiers résultats suggèrent que l'augmentation de P2X4 en surface des neurones des souris SOD1 aurait un effet néfaste, accélérant la progression des symptômes moteurs et la mort des souris SOD1.

Conclusion

Le présent travail montre le rôle cellule spécifique du récepteur P2X4 dans la pathogenèse de la SLA. L'activation ou l'inactivation de P2X4 pourrait donc avoir des actions bénéfiques ou néfastes sur la progression de la SLA en fonction du type cellulaire concernée. Les travaux futurs, qui s'inscrivent dans la thèse de Sara Carracedo, devront confirmer ces observations et révéler les mécanismes cellulaires induits par l'activation de P2X4 dans les différentes populations cellulaires. A terme ce projet devrait permettre de définir si la modulation de la fonction ou de l'expression de P2X4 peut constituer une stratégie thérapeutique pour lutter contre la SLA.

References

Bertin E, Martinez A, Fayoux A, Carvalho K, Carracedo S, Fernagut PO, Koch-Nolte F, Blum D, Bertrand SS, Boue-Grabot E (2022) Increased surface P2X4 receptors by mutant SOD1 proteins contribute to ALS pathogenesis in SOD1-G93A mice. *Cell Mol Life Sci* 79: 431

Chio A, Battistini S, Calvo A, Caponnetto C, Conforti FL, Corbo M, Giannini F, Mandrioli J, Mora G, Sabatelli M *et al* (2014) Genetic counselling in ALS: facts, uncertainties and clinical suggestions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 85: 478-485

Duveau A, Bertin E, Boue-Grabot E (2020) Implication of Neuronal Versus Microglial P2X4 Receptors in Central Nervous System Disorders. *Neurosci Bull* 36 (11), 1327-1343

Hardiman O, Al-Chalabi A, Chio A, Corr EM, Logroscino G, Robberecht W, Shaw PJ, Simmons Z, van den Berg LH (2017) Amyotrophic lateral sclerosis. *Nat Rev Dis Primers* 3: 17085

Montilla A, Mata GP, Matute C, Domercq M (2020) Contribution of P2X4 Receptors to CNS Function and Pathophysiology. *Int J Mol Sci* 21

