

Identifier le rôle de la modulation de l'immunité innée dans l'initiation et l'évolution de la Dégénérescence Lobaire Frontotemporale (DLFT)

/ **PORTEUR DE PROJET** : LE BER Isabelle

/ **LABORATOIRE** : ICM, INSERM/UPMC U1127, CNRS UMR7225, Basic to Translational Neurogenetics Team, Hôpital Pitié-Salpêtrière Paris



/ RÉSUMÉ DU PROJET

Les démences dégénératives préséniles constituent un problème majeur de santé publique. Le nombre de patients, estimé à 50 millions en 2017, atteindra 75 millions en 2030. La dégénérescence lobaire frontotemporale (DLFT) représente 10 à 20 % des démences et est la forme précoce la plus fréquente après la maladie d'Alzheimer (MA). Trente à 50 % des DLFT sont d'origine génétique, souvent liées aux mutations des gènes C9ORF72 et PGRN, ce qui offre une opportunité unique d'élucider les mécanismes physiopathologiques en identifiant les effets délétères des mutations causales.

Dans ce projet, nous voulons étudier le lien entre les agrégats de protéine TDP-43, stigmates neuropathologiques principaux de la DLFT (60% des cas), et la neuroinflammation, mécanisme biologique impacté dans les deux formes génétiques majeures de la maladie : la DLFT-C9ORF72 et la DLFT-PGRN (25 et 20% des DLFT familiales respectivement). Ainsi, nous cherchons à identifier un mécanisme unificateur de la majorité des formes de DLFT.

Dans les maladies neurodégénératives, l'exposition chronique à des protéines mal-repliées provoque une

réponse microgliale pro-inflammatoire persistante qui contribue au développement et à la progression de la maladie. Les protéines mal-repliées peuvent déclencher une cascade d'immunité innée par activation de l'inflammasome NLRP3. Nos expériences pilotes montrent que 1/ l'inflammasome est activé dans le cerveau des patients DLFT ; 2/ TDP-43 déclenche la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires par la microglie via l'inflammasome NLRP3 ; 3/ cet effet est augmenté dans les microglies déficientes en C9ORF72.

Dans ce projet, nous allons analyser in vitro comment TDP-43 stimule la microglie sauvage et mutante C9ORF72 ou PGRN, et quelles sont les conséquences de cette activation sur la survie neuronale. Les voies d'inflammation spécifiques activées par TDP-43 dans la microglie seront déterminées par séquençage ARN et validées in vivo chez des souris C9ORF72 ^{-/-} et GRNR493X. Les données générées in vivo et in vitro chez la souris seront ensuite intégrées aux données déjà disponibles obtenues à partir de cerveaux de patients afin de dégager les voies d'intérêt thérapeutique majeures. Enfin, nous utiliserons notre modèle in vitro pour tester des stratégies d'intervention visant ces voies inflammatoires.