

Exploration de la dysfonction mitochondriale dans la maladie à corps de Lewy

Porteur du projet : François Mouton-Liger (MCF – INSERM UMR-S1144)

Rationnel du projet et données préliminaires

La dysfonction de l'homéostasie mitochondriale est apparue ces dernières années comme un évènement clef et souvent précoce de la pathogénie des maladies neurodégénératives comme la maladie de Parkinson (MP) et la maladie d'Alzheimer (MA), où elle a été observée aussi bien dans les neurones, les cellules gliales (1-5), que dans les cellules sanguines périphériques (6). Au niveau cellulaire, elle se caractérise par l'accumulation de mitochondries non fonctionnelles dû à une altération de l'homéostasie mitochondriale, soit la balance entre la biogénèse et la destruction des mitochondries non fonctionnelles par mitophagie. Pour faciliter cette homéostasie, la mitochondrie s'appuie sur 2 mécanismes très dynamiques, la fusion et la fission. La fusion qui met en jeu les mitofusines MFN1 et MFN2 et la protéine OPA1, conduit à la formation d'une mitochondrie unique à partir de deux existantes, permettant ainsi les échanges protéiques entre organelle. La fission régulée par les protéines FIS1 et DRP1 permet, elle, la division d'une mitochondrie en 2, favorisant la mitophagie. A ces dynamiques purement mitochondriales, s'associent la formation de zone de contact et d'échange (ou MAMs) entre la mitochondrie et le réticulum endoplasmique, impliquant pour partie les mêmes protéines (7). **Malgré l'importance de ces altérations dans la MA et la MP (8-9), l'impact de la dysfonction mitochondriale n'a encore jamais été exploré chez les patients atteints de la maladie à corps de Lewy (MCL).** Nous avons récemment mis en place un protocole simple pour mesurer les niveaux de protéines de la dynamique mitochondriale dans les cellules périphériques de patients à partir d'un prélèvement sanguin, qui nous a permis de confirmer les altérations décrites dans la MA (article en préparation). Nos résultats préliminaires réalisées chez quelques patients MCL (figure 1), montrent une forte augmentation des protéines de la dynamique mitochondriale FIS1 et MFN1, dans des proportions supérieures à celles observées dans d'autres maladies neurodégénératives, suggérant un rôle important de la dysfonction mitochondriale dans la MCL.

Objectif du projet

Ce projet devrait nous permettre de mettre en évidence pour la première fois la présence d'une dysfonction mitochondriale dans la MCL, au cours de la maladie et en post-mortem. Les objectifs de ce projet sont donc de (i) confirmer nos résultats préliminaires dans une cohorte plus importante de patients MCL (ii) de caractériser finement cette dysfonction de l'homéostasie mitochondriale en explorant l'ensemble des voies impliquées (biogénèse mitochondriale, mitophagie, dynamique mitochondriale et MAMs) et en corrélant les résultats obtenus aux données cliniques des patients (iii) d'évaluer les conséquences de ces altérations dans des cultures primaires de monocytes de patients exposées à des stress mitochondriaux (suivant un protocole développé par notre équipe (6)).

Méthodologie

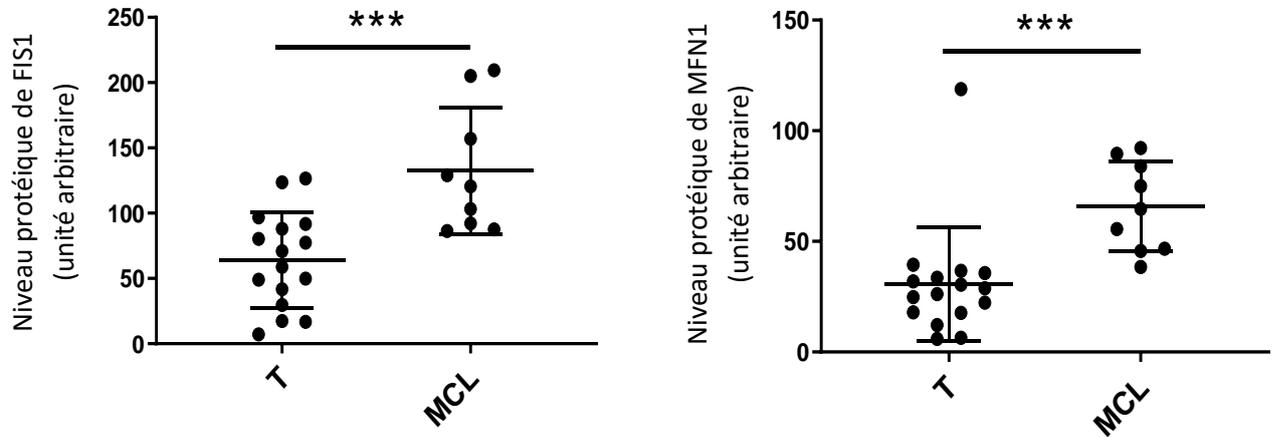
Pour réaliser ce projet, nous prévoyons de travailler sur les échantillons de PBMCs de 50 patients MCL issus du Centre de Neurologie Cognitive de Lariboisière, et de 50 contrôles neurologiques. Dans ces échantillons, nous étudierons par des approches biochimiques (immunoblot, ELISA mais aussi immunohistologie pour étudier la morphologie mitochondriale) le niveau des protéines de l'homéostasie mitochondriale (dynamique, MAMs, biogénèse mitochondriale, mitophagie) et des voies de signalisation auxquelles elles sont associées.

Période du projet et budget nécessaire

Le projet se déroulera sur une période d'un an à partir de janvier 2023. Le budget demandé est de 14300 euros réparti de la manière suivante : 2100 euros de consommables de culture cellulaire. 3400 euros pour les kits/ anticorps. 2300 euros de consommables de biochimie, 1000 euros de frais de plateforme, 2000 euros pour publications/ congrès et de 3500 euros pour le financement du M2 qui participera au projet.

Annexes

Figure 1. Niveau de la protéine de fission mitochondriale FIS1 et MFN1 dans les PBMCs (cellules mononuclées du sang périphérique) de patients atteints de la maladie à corps de Lewy (MCL) et de sujets contrôles. *** : $p < 0.001$



1. Naren P. et al., Pathological and Therapeutic Advances in Parkinson's Disease: Mitochondria in the Interplay. *J Alzheimers Dis.* **6** 2022
2. Johri, A. & Chandra, A. Connection Lost, MAM: Errors in ER–Mitochondria Connections in Neurodegenerative Diseases. *Brain Sci* **11**, 1437 (2021).
3. Moreira, P. I., Cardoso, S. M., Santos, M. S. & Oliveira, C. R. The key role of mitochondria in Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's disease: JAD* **9**, 101–110 (2006).
4. Guo, L., Tian, J. & Du, H. Mitochondrial Dysfunction and Synaptic Transmission Failure in Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease* **57**, 1071–1086 (2017).
5. Schon, E. A. & Area-Gomez, E. Is Alzheimer's Disease a Disorder of Mitochondria-Associated Membranes? *Journal of Alzheimer's Disease* **20**, S281–S292 (2010).
6. Mouton-Liger F. *et al.* Parkin deficiency modulates NLRP3 inflammasome activation by attenuating an A20-dependent negative feedback loop. *Aging Cell* **8**, (2018).
7. Adebayo, M., Singh, S., Singh, A. P. & Dasgupta, S. Mitochondrial Fusion and Fission: The fine-tune balance for cellular homeostasis. *FASEB J* **35**, e21620 (2021).
8. Manczak, M., Calkins, M. J. & Reddy, P. H. Impaired mitochondrial dynamics and abnormal interaction of amyloid beta with mitochondrial protein Drp1 in neurons from patients with Alzheimer's disease: implications for neuronal damage. *Hum Mol Genet* **20**, 2495–2509 (2011).
9. Wang, X. *et al.* Impaired balance of mitochondrial fission and fusion in Alzheimer's disease. *J Neurosci* **29**, 9090–9103 (2009).