

Utilisation des hiPSC pour résoudre les mécanismes physiopathologiques liés à SMA

Camille Januel, Julien Come, Cécile Martinat

L'amyotrophie spinale infantile (SMA) représente l'une des causes principales de mortalité chez l'enfant. Elle est caractérisée par la dégénérescence spécifique des motoneurons, situés dans la moelle épinière, qui entraîne une atrophie musculaire et une paralysie progressive [1, 2]. La SMA est la conséquence de mutations du gène *SMN1*, essentiellement des délétions, codant chez le sujet sain la protéine de survie du motoneuron (SMN ou *Survival Motor Neuron*) [3]. Malgré l'expression ubiquitaire de la protéine SMN, les mécanismes génétiques et moléculaires expliquant l'altération spécifique des motoneurons restent à ce jour peu connus. La compréhension de ce tropisme cellulaire spécifique est critique et nécessite l'accès au type cellulaire concerné. Ainsi, la capacité de reprogrammer des cellules somatiques en cellules souches humaines induites à la pluripotence (hiPSC) offre une occasion unique d'accéder à des populations neuronales normales et pathologiques en quantité suffisante pour une analyse moléculaire et cellulaire systématique [4, 5].

Dans cette étude, nous avons tout d'abord démontré que la réduction de l'expression de SMN entraînait une diminution de la survie des motoneurons dérivés des hiPSC plutôt qu'un défaut dans leur génération, caractéristique qui peut être modifiée par la réintroduction de la protéine SMN. Ensuite, nous avons identifié une petite molécule, la kenpaulone, un inhibiteur de plusieurs CDKs (*cyclin-dependent kinases*) et de la voie JNK (*cJun N-terminal kinase*), comme pouvant restaurer le phénotype.

Enfin, par une approche transcriptomique sur les motoneurons dérivés des hiPS-SMA, nous avons identifié des modifications dans les motoneurons précoces qui incluent des gènes impliqués dans la plasticité synaptique.

Ces résultats suggèrent que l'altération de l'organisation synaptique pourrait être une nouvelle cible thérapeutique pour la SMA. Dans l'ensemble, nos résultats démontrent le potentiel qu'offrent les cellules souches pluripotentes humaines pour étudier les bases cellulaires et moléculaires de la vulnérabilité spécifique des motoneurons dans la SMA (Figure 1).

Using hiPSC-derived motor neurons to address the pathogenesis of SMA

LIENS D'INTÉRÊT

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

RÉFÉRENCES

1. Lefebvre S, Bürglen L, Frézal J, Munnich A, Melki J. The role of the SMN gene in proximal spinal muscular atrophy. *Hum Mol Genet* 1998 ; 7 : 1531-6.
2. Prior TW, Krainer AR, Hua Y, Swoboda KJ, Pamela C. Snyder PC, et al. A positive modifier of spinal muscular atrophy in the SMN2 gene. *Am J Hum Genet* 2009 ; 85 : 408-13.
3. Lefebvre S, Bürglen L, Reboullet S, Clermont O, Burlet P, Viollet L, et al. Identification and characterization of a spinal muscular atrophy-determining gene. *Cell* 1995 ; 80 : 155-65.
4. Ebert AD, Yu J, Rose FF, Mattis VB, Lorson CL, Thomson JA, Svendsen CN. Induced pluripotent stem cells from a spinal muscular atrophy patient. *Nature* 2009 ; 457 : 277-80.
5. Sareen D, Ebert AD, Heins BM, McGivern JV, Ornelas L, Svendsen CN. Inhibition of apoptosis blocks human motor neuron cell death in a stem cell model of spinal muscular atrophy. *PLoS One* 2012 ; 7(6).

Camille Januel
Cécile Martinat
Inserm/UEVE UMR 861,
I-STEM (Institute for
Stem Cell Therapy and
Exploration of
Monogenic Diseases),
AFM, Evry, France
Julien Come
CECS, I-STEM, AFM,
Evry, France
Contact
cjanuel@istem.fr

INFOS

Retrouvez toutes les Actualités de la Myologie
sur les sites de :

la Société Française de Myologie
www.sfmyologie.org



la filière de santé neuromusculaire FILNEMUS
www.filnemus.fr



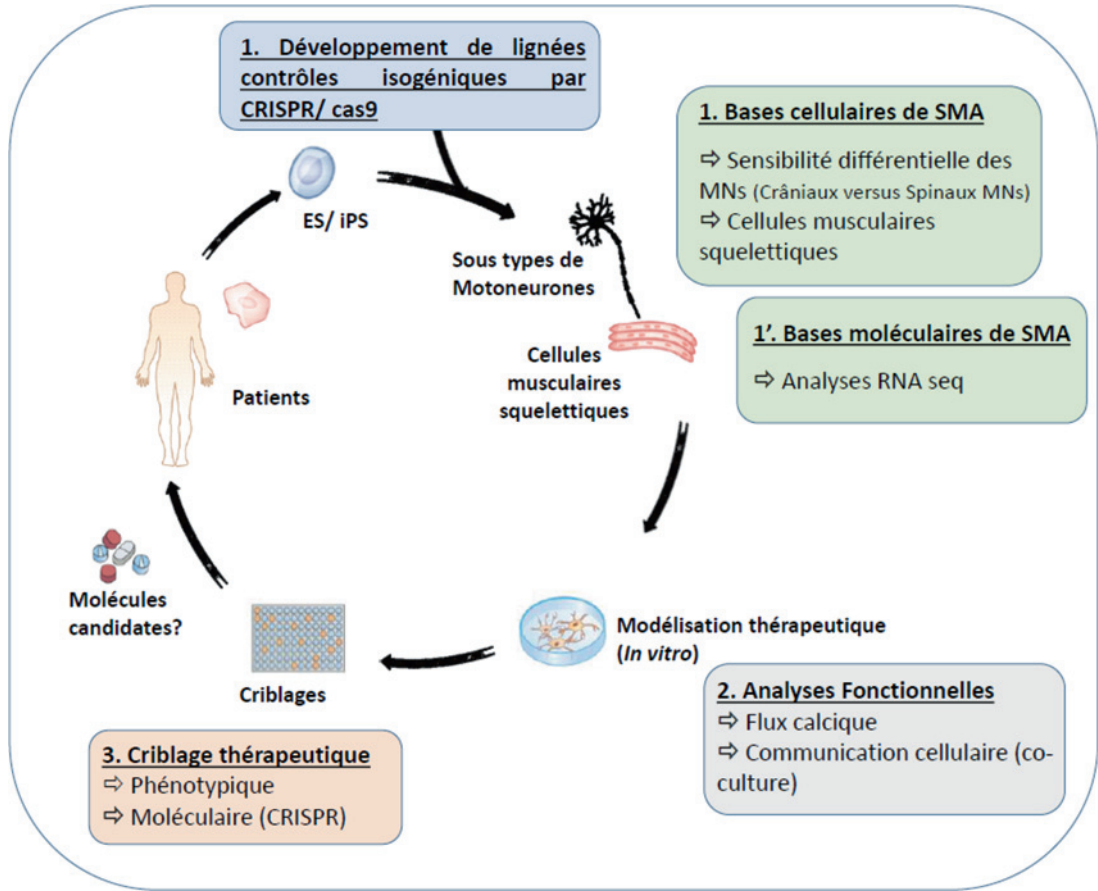


Figure 1
 Étude des modèles thérapeutiques dans l'amyotrophie spinale.

sfm
 SOCIÉTÉ FRANÇAISE DE MYOLOGIE

Marseille

17e Journées de la Société Française de Myologie
 Marseille, du 20 au 22 novembre 2019