

RECHERCHE DÉMENCE



FONDATION SYNAPSIS SUISSE

Principal Investigator Grant

Projet

Rosa Paolicelli

“Microglial TDP-43-dependent regulation of RNA splicing and cellular function in neurodegeneration”

(

Montant accordé CHF 300'000

Démarrage du projet 1.6.2024

Durée 36 mois

Demandeuse

PhD Rosa Chiara Paolicelli
Department of Biomedical Sciences (DSB)
Université de Lausanne
Rue du Bugnon 7
1005 Lausanne



Régulation microgliale TDP-43-dépendante de l'épissage de l'ARN et de la fonction cellulaire dans la neurodégénérescence

Des agrégats intracellulaires contenant la protéine TDP-43 sont couramment trouvés dans le cerveau des personnes atteintes de nombreux troubles neurodégénératifs. Cependant, malgré l'intérêt pour cette caractéristique pathologique, les mécanismes moléculaires et cellulaires qui sous-tendent la pathologie TDP-43 sont peu connus. En particulier, on ignore comment le dysfonctionnement de la TDP-43 affecte la microglie, les cellules immunitaires innées du cerveau. La microglie joue un rôle important dans le maintien de l'homéostasie cérébrale.

Nous avons généré une lignée de souris dans laquelle le TDP-43 est supprimé spécifiquement dans la microglie, et nous avons constaté que ces souris présentent des signes de neurodégénérescence, ce qui suggère que le TDP-43 microglial joue un rôle dans la pathologie.

Nous proposons ici d'étudier les mécanismes sous-jacents. Nous allons d'abord élucider comment la perte de la protéine TDP-43 affecte le traitement de l'ARN, en analysant le transcriptome microglial dans la microglie humaine. Nous nous concentrerons ensuite sur les conséquences fonctionnelles, en accordant une attention particulière à la phagocytose et au métabolisme des lipides. Enfin, nous validerons nos résultats sur des échantillons humains provenant de patients souffrant de la pathologie TDP-43.

Globalement, ce projet permettra de comprendre comment la TDP-43 microgliale contribue à la pathogenèse de la neurodégénérescence.

Recherche Démence Suisse – Fondation Synapsis

Josefstrasse 92, CH-8005 Zurich, +41 44 271 35 11

www.recherche-demence.ch, info@demenz-forschung.ch

Compte de dons: IBAN CH31 0900 0000 8567 8574 7