



PrionDiff

PROJET
EXPLORATOIRE
2021-2023

Coordination

Human Rezaei
UMR VIM
human.rezaie@inrae.fr

Mots clés

Souches de prions,
Neurodégénérescence,
Processus autocatalytique,
Réaction diffusion

Unités INRAE impliquées

UMR VIM
UMR IHAP

Partenaires

INRIA

Maladies à prions : modéliser le processus de dissémination et de la neuro-invasion

Contexte et enjeux

Les prions sont des agents pathogènes neurotropes responsables des encéphalopathies spongiformes transmissibles (EST) ou maladies à prion, qui se caractérisent par une dégénérescence du système nerveux central, liée à la multiplication de prions chez l'hôte infecté.

Les mécanismes de réplication et de dissémination des prions sont basés sur la perpétuation d'une conformation pathogénique (communément appelé PrP^{Sc}) de la protéine PrP^C (protéine normale, présente dans la cellule à l'état naturel).

Le mécanisme de réplication s'appuie sur le changement de conformation d'une forme physiologique de la protéine PrP^C induit par la forme infectieuse PrP^{Sc}, selon un processus autocatalytique. Ce processus constitue le socle de ce qu'on appelle le paradigme prion, qui depuis fin des années 2000 s'est étendu aux maladies neurodégénératives dues au mauvais repliement des protéines (telle que la maladie d'Alzheimer et la maladie de Parkinson).



© Inserm-L.Peris



digitbio@inrae.fr
www.inrae.fr/digitbio/

De même qu'il existe des souches pour les pathogènes conventionnels, différentes conformations de la PrP^{Sc} codent pour différentes souches qui sont à l'origine de « motifs » neuro-pathologiques stéréotypés chez l'hôte infecté, tels que les dépôts de PrP^{Sc} région-spécifiques.

Bien que les processus auto-réplicatifs permettent de définir un cadre mécanistique du paradigme prion, il n'existe à ce jour aucun lien mécanistique entre la réplication du prion, le processus de neuro-invasion et le profil neuro-pathologique spécifique de souche.

Objectifs

L'objectif du projet PrionDif est de modéliser le processus de dissémination et de la neuro-invasion en intégrant les observations expérimentales à des modèles effectifs de réplication.

En intégrant la cartographie spatio-temporelle de la dissémination des centres réplicatifs du prion au modèle de réplication/dissémination du prion, nous allons construire un modèle synthétique multi-échelle de diversification du prion et de propagation des lésions. Ce modèle en libre accès permettra de déterminer quels paramètres des processus réplicatifs propres à chaque souche dictent la progression de la maladie et le profil lésionnel.

A terme, cette approche synthétique permettra d'identifier des processus-clés pour permettre des avancées thérapeutiques et favoriser le diagnostic précoce.

Partenaires

Départements INRAE	Unités INRAE	Expertises
Santé Animale	UMR VIM	Biophysiques moléculaire & biochimie, cinétique hors-équilibre et modélisation, processus stochastique, approche de type Gillespie, approche retro-synthétique, caractérisation des assemblages du prion, patterning et souches de prions, evolution spatio-temporelle des différentes sous-espèces d'assemblage de prions
	UMR IHAP	Physiopathologie des prions ; tractographie, dissémination systémique et tissulaire du prion ; typage de souches de prions
Partenaires		Expertises
INRIA	Dracula	Modélisation des maladies à prions, modélisation mathématique des réactions sous contrôles de la diffusion, intégration de données, biologie de synthèse, théorie de contrôle, optimisation, approche prédictive

