

## Rôle du complexe majeur d'histocompatibilité de classe I dans la SLA

**Investigateur Principal :** Dr. Giovanni Nardo

**Autre Investigateur :** Dr. Caterina Bendotti

**Subvention :** 120,000€

**Durée du projet :** deux ans



### Résumé du projet

La perte de motoneurones est la principale cause de la SLA mais il y a de plus en plus de travaux qui suggèrent que les cellules immunitaires ont une influence importante sur l'évolution de la maladie chez les patients SLA et sur les modèles de souris SLA. En effet, bien que le système nerveux central soit considéré comme « immunoprivilégié » en raison de la barrière hémato-méningée (BHM), des infiltrats de cellules immunitaires sont trouvés dans le cerveau et la moelle épinière des patients SLA post-mortem. En outre, les axones des motoneurones spinaux qui ne sont pas protégés par la BHM peuvent communiquer avec le système immunitaire pendant toute la durée de la maladie.

Nous avons trouvé récemment que des motoneurones spinaux dans un modèle de souris activent une série de molécules clés impliquées dans cette communication comme l'immunoprotéasome et les molécules du complexe majeur d'histocompatibilité de classe I (CMHCI). En particulier, nous avons observé que ces molécules s'accumulent de préférence dans les axones moteurs et au niveau de la jonction neuromusculaire de souris SOD1G93A à l'apparition de la maladie.

Avec ce projet, nous allons étudier si ce phénomène représente une tentative des motoneurones pour se protéger de la dégénérescence progressive, ou s'il participe au mécanisme pathogène qui entraîne la mort des motoneurones.

Aborder cette question est d'une importance fondamentale pour comprendre les mécanismes responsables de la progression rapide de la maladie et identifier des approches pouvant arrêter ou au moins ralentir la progression. Pour cela, nous allons étudier comment et par quel mécanisme, l'absence de  $\beta$ 2microglobuline, un composant essentiel du CMHCI, affecte le développement et l'évolution de la maladie dans un modèle murin de la SLA.

Déterminer dans quelle mesure le système immunitaire et le système neuronal partagent des mécanismes semblables est une condition sine qua non avant de pouvoir penser mettre au point un traitement pharmacologique ciblé

Avec ce projet, nous proposons d'étudier l'activité du CMH-I dans la SLA. Une fois que nous aurons clarifié son rôle spécifique dans le mécanisme pathologique, il sera possible de développer des immunothérapies innovantes aux stades précoces de la maladie par une régulation positive de la réponse inflammatoire. Ce projet va permettre d'élucider des mécanismes biologiques encore mal compris liant le système nerveux central et le système immunitaire et pourra offrir de nouvelles perspectives pour le diagnostic, le traitement et la prévention de la SLA

**Giovanni Nardo:** est depuis 2009 docteur en Biochimie et Biologie Moléculaire à l'institut Mario Negri. Depuis 2010, il est en post doctorat dans cet institut dans le département de Neurobiologie Moléculaire dirigé par le Dr. Caterina Bendotti.

