



Nouvelle approche de thérapie génique permettant la délivrance par les astrocytes d'inhibiteurs de facteurs toxiques pour les motoneurones

Appel à projets 2009

Subvention: 210 000 €

Durée du projet: 3 ans

Investigateurs: Cédric Raoul, INSERM, Montpellier, France et Patrick Aebischer, Ecole Polytechnique Fédérale de Lausanne, Suisse

Point sur les résultats - Décembre 2012

Découverte d'un nouveau mécanisme spécifique de toxicité des astrocytes envers les motoneurones.

L'existence de mécanismes de mort spécifiques à certaines classes de neurones pourrait expliquer la perte sélective des neurones dans les maladies neurodégénératives dont la perte de motoneurones dans la SLA.

Une molécule appelée LIGHT qui fait partie de la famille des TNF (Tumor Necrosis Factor) est exprimée dans les cellules de type immunitaire et joue un rôle important dans l'immunité innée et acquise. Nous avons décrit pour la première fois la cascade de réaction qui aboutit à la mort sélective des motoneurones déclenchée par LIGHT à travers l'activation du récepteur LT- β R. De plus nous avons montré que l'interféron gamma (IFN γ) induit sélectivement la mort des motoneurones en activant le récepteur LT- β R par LIGHT. Ce qui est important est que nous avons démontré que lorsque l'on bloque l'interaction de LIGHT/LT- β R et que l'on inhibe l'IFN γ on supprime la neurotoxicité des astrocytes. Dans les modèles de souris ALS, les taux d'IFN γ et de LIGHT sont significativement augmentés dans la moelle épinière. De plus nous avons montré que l'ablation génétique de LIGHT ne retarde pas l'apparition de la maladie mais sa progression, confirmant son implication dans la dégénérescence du motoneurone.

Pertinence de la voie de signalisation IFN γ et LIGHT dans la SLA sporadique.

Nous avons trouvé une augmentation significative d'IFN γ et LIGHT dans la moelle épinière de patients sporadiques. L'IFN γ était présent en grande quantité dans les motoneurones et les astrocytes notamment. LIGHT a été principalement trouvé dans les motoneurones. De plus dans le liquide céphalorachidien et dans le sang des patients, le taux d'IFN γ était augmenté. Toutes ces données sont en faveur du rôle de l'IFN γ , qui peut être sécrété par les astrocytes, les cellules immunes ou même par les motoneurones au cours de la maladie.

Thérapie génique dans la SLA

Nous avons développé une approche visant à bloquer l'interaction entre ligands et récepteurs par le biais de virus adéno associés développés pour atteindre le système nerveux central et pour infecter préférentiellement les astrocytes qui vont ensuite exprimer les facteurs permettant de



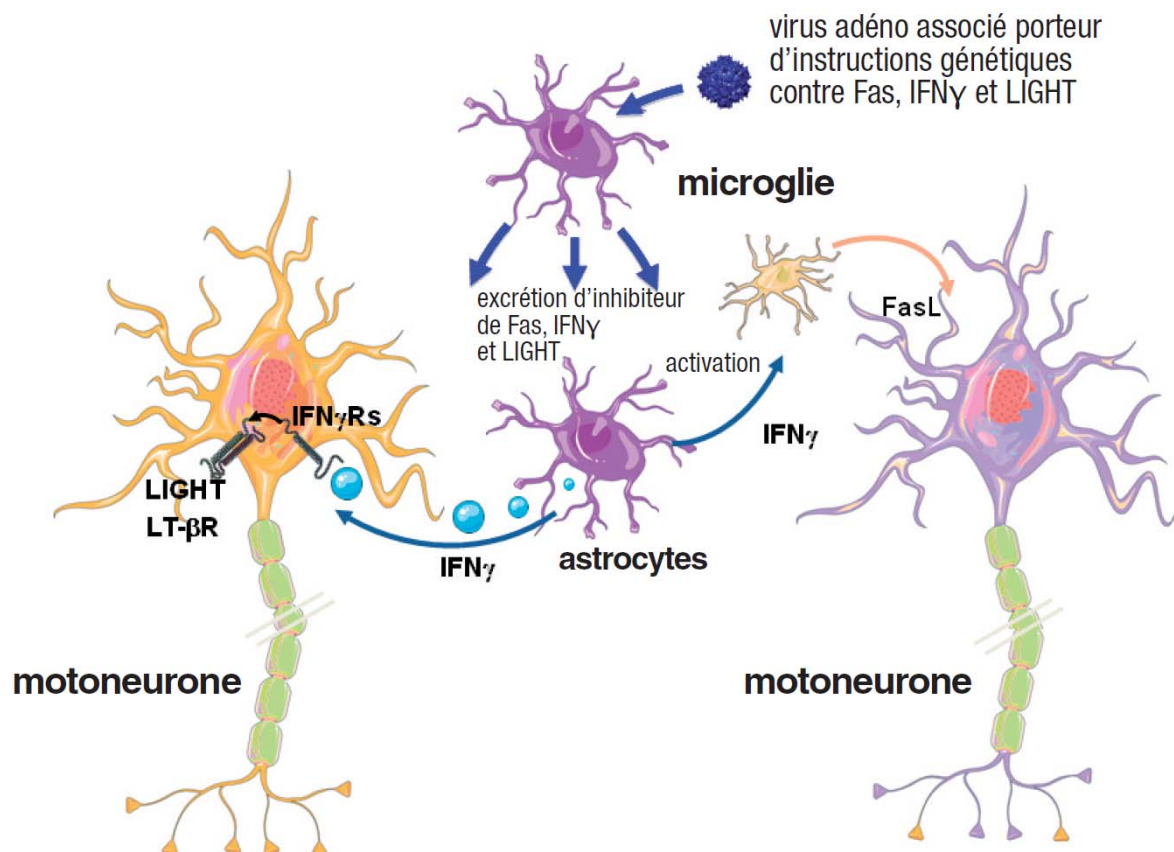
bloquer les voies de mort neuronale via IFN γ /LIGHT. L'étude préclinique est actuellement en cours de réalisation.

Publications remerciant la Fondation Thierry Latran

Aebischer, J., Cassina, P., Otsmane, B., Moumen, A., Seilhean, D., Meininger, V., Barbeito, L., Pettmann, B. and Raoul, C. (2011) IFN γ triggers a LIGHT-dependent selective death of motoneurons contributing to the non-cell-autonomous effects of mutant SOD1. **Cell Death Diff.** 18, 754-768.

Aebischer, J., Moumen, A., Sazdovitch, V., Seilhean, D., Meininger, V. and Raoul, C. Elevated levels of IFN γ and LIGHT in the spinal cord of sporadic amyotrophic lateral sclerosis patients. **Eur J Neurol.** 2012; 19(5):752-9.

Figure : Un nouveau mécanisme de mort des motoneurones mis en évidence et son potentiel thérapeutique





APPROCHE DE THÉRAPIE GÉNIQUE INNOVANTE POUR DÉLIVRER AUX MOTONEURONES DE LA MOELLE ÉPINIÈRE ET CERVEAU DE SOURIS MODÈLES DE LA SLA DES INHIBITEURS MOLÉCULAIRES DES VOIES DE MORT NEURONALE

P. Aebischer(1), Suisse et C. Raoul(2), France

Subvention : 210 000 €

La SLA est caractérisée par une dégénérescence sélective et progressive des neurones moteurs du cerveau et de la moelle épinière. De nombreuses évidences expérimentales suggèrent que les cellules environnantes du motoneurone, comme les astrocytes, participent activement à la pathogenèse de la SLA en relarguant dans l'environnement du motoneurone des facteurs qui vont sélectivement engendrer leur mort. La découverte de voies de mort cellulaire spécifiques aux motoneurones, déclenchées par des récepteurs de mort présents à leur surface, pourrait expliquer la vulnérabilité sélective des motoneurones aux astrocytes dans la maladie.

Les astrocytes sont les cellules les plus abondantes du système nerveux central et sont intimement associés aux motoneurones. Les astrocytes représentent donc des plateformes thérapeutiques très pertinentes pour délivrer des molécules thérapeutiques aux motoneurones. Des travaux récents ont montré que l'administration de virus recombinants de type adéno-associés dans la circulation sanguine permettait de délivrer une information génétique dans les astrocytes présents dans différentes régions du cerveau et de la moelle épinière. Toutefois, la conversion des astrocytes en plateformes distributrices de molécules thérapeutiques pour l'ensemble des motoneurones reste à valider.

Ce projet collaboratif a pour but d'évaluer une approche de thérapie génique innovante pour délivrer aux motoneurones de la moelle épinière et cerveau de souris modèles de la SLA des inhibiteurs moléculaires des voies de mort neuronale. Afin de renforcer notre étude, une approche génétique et des voies d'administration alternatives seront développées en parallèle. Nous espérons ainsi que notre projet ouvrira de nouvelles perspectives thérapeutiques pour cette maladie.





Conversion des astrocytes en plateformes thérapeutiques par une approche de transfert viral de gène.

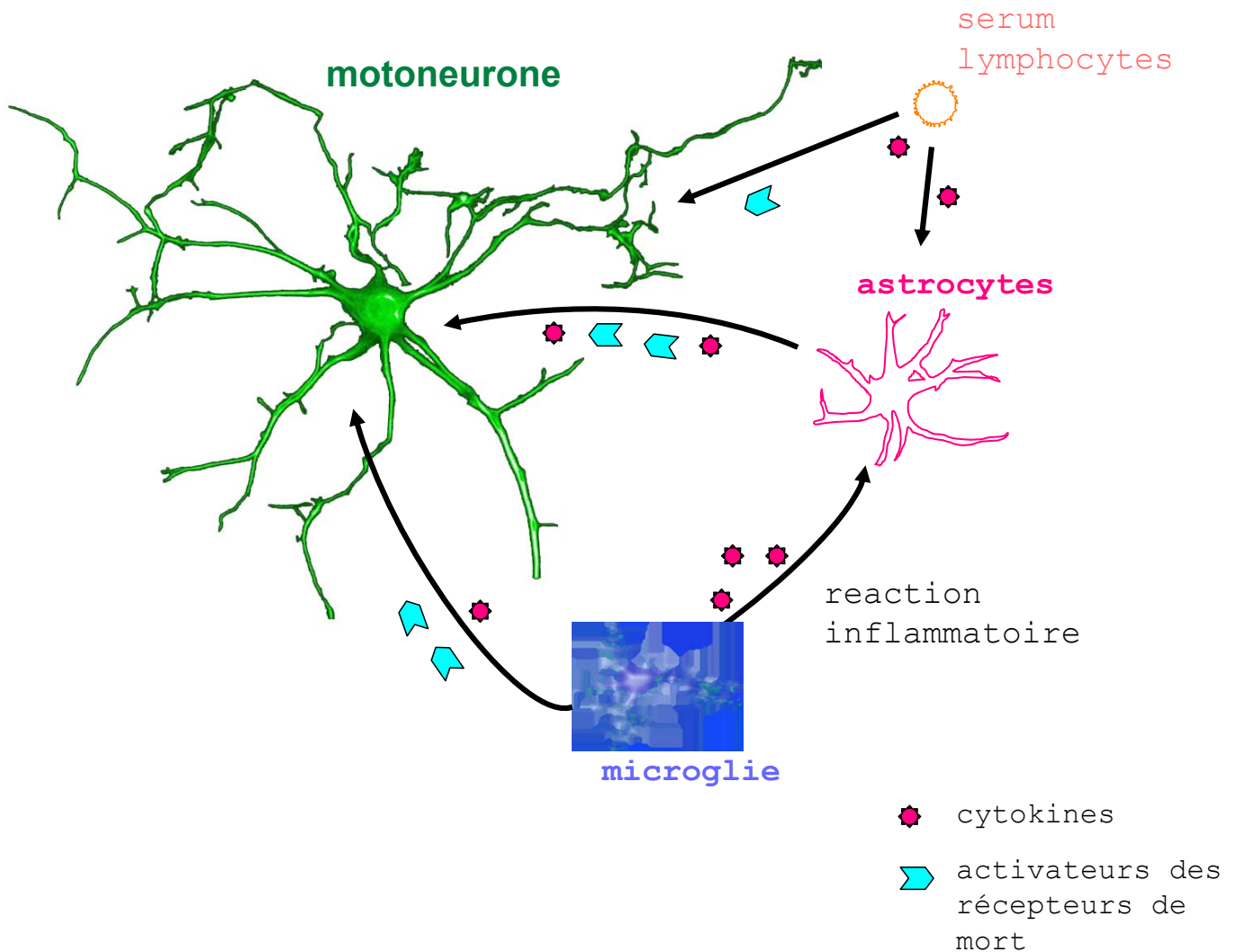


Figure 1. Les astrocytes jouent un rôle déterminant dans l'élimination sélective des motoneurones. Les astrocytes produisent des cytokines pro-inflammatoires qui participent à la mise en place et à l'amplification d'une réaction inflammatoire. La microglie, activée sous l'influence des astrocytes, participe également à ce processus inflammatoire délétère pour les motoneurones. En effet, astrocytes et microglie réactifs représentent des sources potentielles d'activateurs de récepteurs de mort présents à la surface de motoneurones. Ces récepteurs de mort une fois activés, déclenchent dans le motoneurone un programme de mort cellulaire. Les cytokines peuvent aussi agir directement sur les motoneurones. Les activateurs des récepteurs de mort et cytokines peuvent également provenir du sérum ou des lymphocytes présents dans le système nerveux durant la maladie.

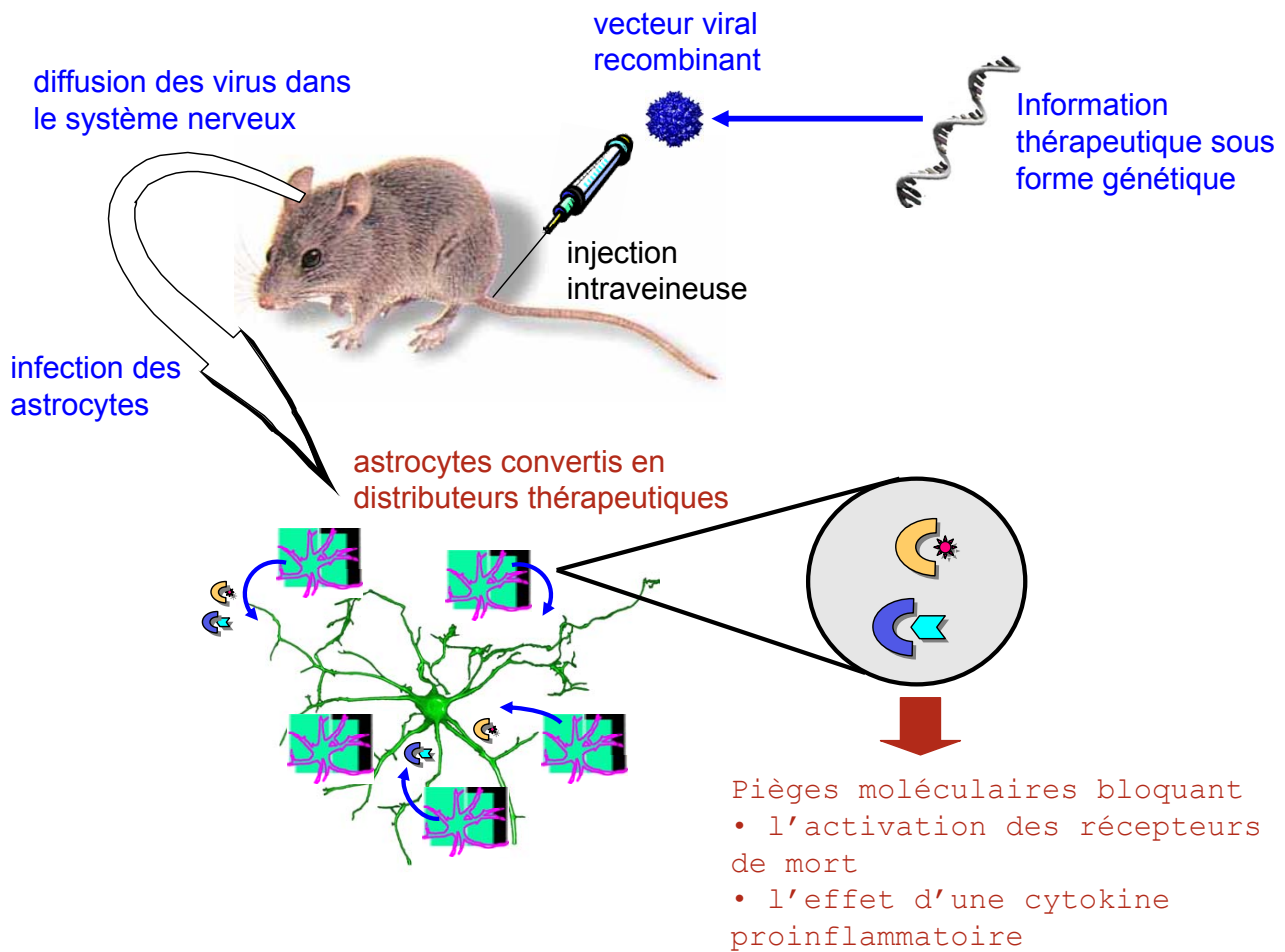


Figure 2. Plan d'approche thérapeutique. Les informations génétiques requises pour la production de pièges moléculaires bloquant les récepteurs de mort et une cytokine clef de l'inflammation sont introduites dans des virus recombinants qui serviront de véhicule. Les virus recombinants seront injectés dans la circulation sanguine de souris modèles de la SLA, d'où ils atteindront le système nerveux central en traversant la barrière hémato-encéphalique. Une fois dans la moelle épinière et le cerveau de ces souris, les virus qui ont été développés pour infecter préférentiellement des astrocytes et vont leur faire délivrer notre information thérapeutique. Nous espérons ainsi cibler un nombre important de motoneurons dans la moelle épinière, le tronc cérébral et le cerveau.

EQUIPE

Ce projet est basé sur une longue et étroite collaboration qui combine expertise sur la signalisation au niveau des récepteurs et thérapie génique dans les maladies neurodégénératives.

(1) Ecole polytechnique fédérale de Lausanne (EPFL), Brain Mind Institute, EPFL SV-IBI-LEN, CH-1015 Lausanne, Switzerland.

(2) Inserm-Avenir team, The Mediterranean institute of neurobiology, Inmed, scientific campus of Luminy, 13273 Marseille, France.

Approche de thérapie génique innovante pour délivrer aux motoneurons de la moelle épinière et cerveau de souris modèles de la SLA des inhibiteurs moléculaires des voies de mort neuronale

