



Rôle de la microglie et des macrophages dans la dégénérescence des motoneurones dans des modèles de SLA.

Appel à projets 2009

Subvention: 275 000 €

Durée du projet: 3 ans

Investigateur: Séverine Boillée, Institut du Cerveau et de la Moelle épinière (ICM), Paris, France

Point sur les résultats Décembre 2012

Au cours de la dégénérescence des motoneurones, d'autres cellules de la moelle épinière réagissent et deviennent actives. Les cellules microgliales, les macrophages du système nerveux central réagissent particulièrement vite à toute sorte de lésion du système nerveux, notamment en réponse à la mort progressive des motoneurones observée dans la SLA.

Nos travaux antérieurs ont montré que les cellules microgliales / macrophages participent à la progression de la dégénérescence dans des modèles animaux. Agir sur la progression de la maladie serait bénéfique pour la plupart des cas de SLA, y compris les sporadiques qui ne peuvent être diagnostiqués que lorsque les symptômes existent. Nous pensons que les cellules microgliales / macrophages pourraient être une cible pertinente pour un traitement. Notre recherche porte sur les interactions entre motoneurones et cellules microgliales / macrophages sous trois aspects.

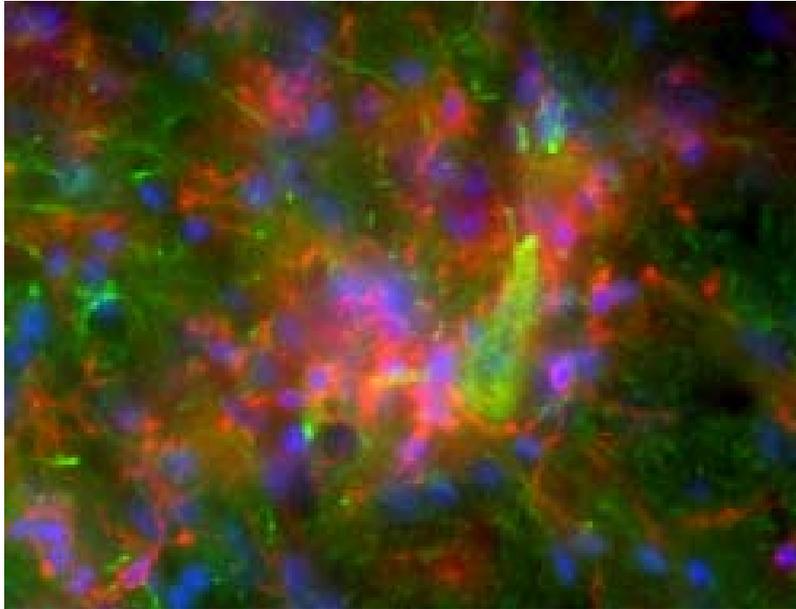
Le premier aspect concerne les facteurs produits par les motoneurones et qui peuvent agir directement sur les cellules microgliales. Identifier ces facteurs et montrer leur potentiel pour activer (ce qui les rend toxiques) ou pour attirer les cellules microgliales permettraient de découvrir de nouvelles cibles pour prévenir l'action délétère de ces cellules sur les motoneurones. Nous avons identifié un de ces facteurs, qui appartient à la famille des chimiokines (cytokine au potentiel chimio attractant). Cette chimiokine est exprimée par les motoneurones et attire les cellules microgliales. L'étape suivante est de bloquer ce récepteur pour analyser les conséquences sur l'activation microgliale, la perte des motoneurones et la survie des souris SLA.

Le deuxième aspect de notre projet est l'étude des facteurs exprimés et libérés par les cellules microgliales qui peuvent avoir une toxicité directe sur les motoneurones. Nous avons identifié une nouvelle voie impliquée dans la progression de la maladie chez les souris SLA.

Enfin, comme les cellules microgliales sont les macrophages du système nerveux et participent à la mort des motoneurones, nous étudions la participation des macrophages périphériques. En effet dans les modèles murins, quand les motoneurones dégénèrent, les macrophages présents dans les nerfs périphériques (nerf sciatique) sont activés et leur nombre est augmenté. Les macrophages à la périphérie étant plus accessibles que ceux de la moelle épinière, notre objectif est de démontrer s'ils jouent un rôle actif pendant la progression de la maladie, ce qui en ferait des cibles thérapeutiques particulièrement intéressantes. Nous avons développé un protocole pour atteindre les macrophages périphériques sans toucher aux cellules microgliales qui permet de



nous assurer que les résultats que nous trouverons reflèteront uniquement l'action des macrophages périphériques. Cette stratégie a d'abord été évaluée sur un modèle murin de contrôle, nous sommes entrain de l'étudier sur la souris SLA.



Un motoneurone (en vert) entouré par des cellules microgliales activées (en rouge) sur une coupe de moelle épinière lombaire chez une souris SLA. Photo de Pinar Mesci (étudiante en thèse qui travaille dans l'équipe)



ETUDE DES INTERACTIONS ENTRE LES CELLULES MICROGLIALES/ MACROPHAGES ET LES MOTONEURONES À PARTIR DE 3 AXES DANS UN MODÈLE ANIMAL.

S. Boillée, France

Subvention : 275 000 €

Dans la SLA, les motoneurones, dans la moelle épinière, qui innervent les muscles sont les cellules qui dégèrent entraînant la paralysie progressive et la mort des patients en moyenne 1 à 5 ans après le diagnostic de la maladie. Cependant, d'autres types cellulaires dans l'environnement des motoneurones sont aussi impliqués dans leur dégénérescence, en particulier, les cellules microgliales, macrophages (cellules immunitaires) du système nerveux central. Nous avons précédemment montré que les cellules microgliales/ macrophages participaient à la phase symptomatique de la maladie. Sachant que la plupart des cas de SLA sont sporadiques et de ce fait diagnostiqués après l'apparence des symptômes, trouver des voies impliquées dans la progression de la maladie pourrait permettre en les bloquant de ralentir la dégénérescence motoneuronale. Le but de notre projet est de trouver ces voies impliquées dans la phase symptomatique de la maladie en étudiant les interactions entre les cellules microgliales/ macrophages et les motoneurones à partir de 3 axes. Le premier étudiera les facteurs libérés par les cellules microgliales et potentiellement toxiques pour les motoneurones et le second se focalisera sur les facteurs produits par les motoneurones et pouvant activer et attirer les cellules microgliales pour les rendre plus neurotoxiques, le but étant de bloquer ces différentes voies afin d'augmenter la survie motoneuronale. Notre 3e axe sera dédié à l'étude des macrophages à la périphérie qui pourraient être utilisés comme cible plus facilement accessible pour accéder aux motoneurones.

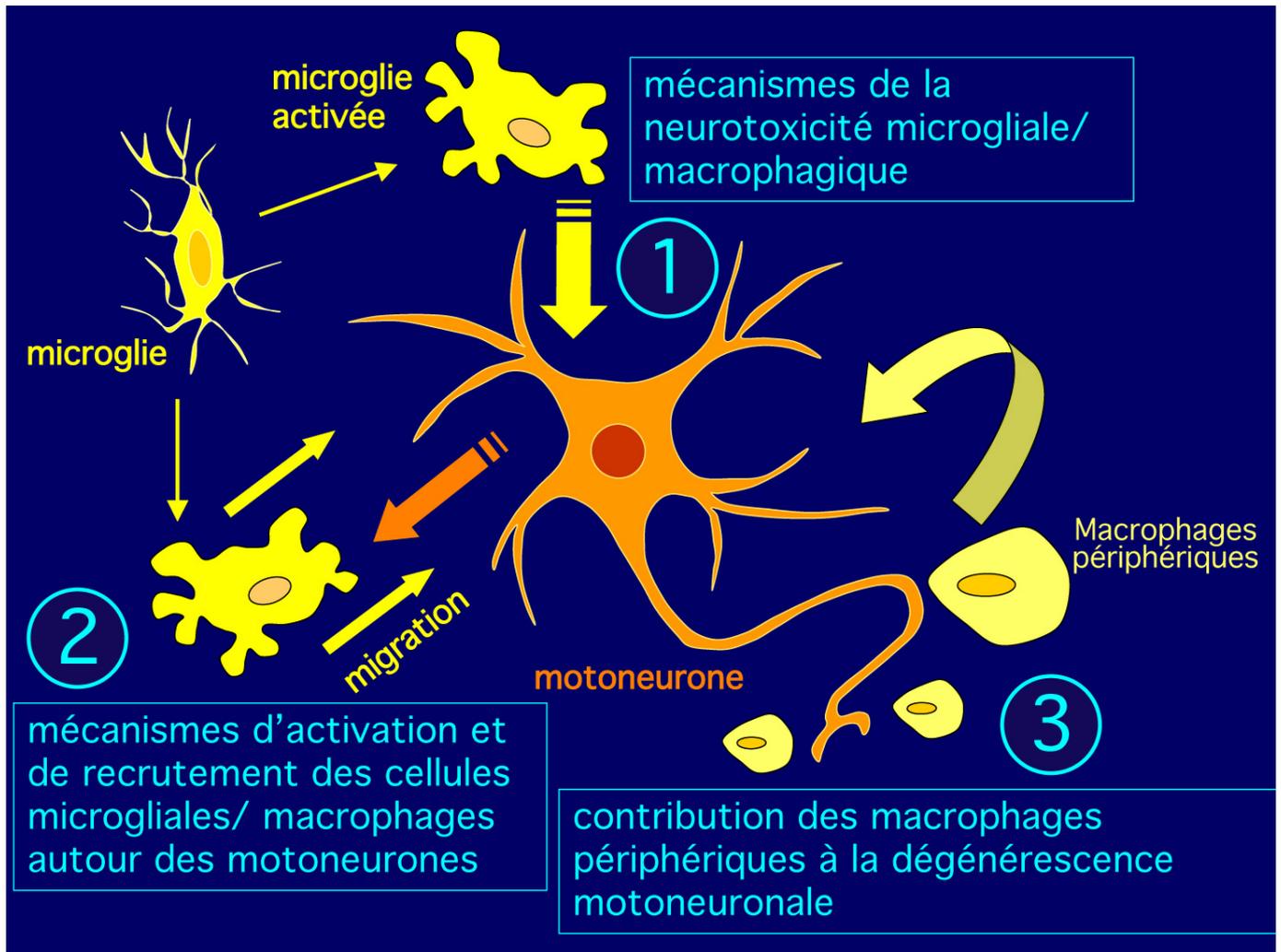
Ce projet une fois finalisé aura contribué à:

- 1) Identifier des voies impliquées dans les interactions entre les motoneurones et les cellules microgliales qui pourraient permettre d'identifier de nouvelles cibles thérapeutiques pour la SLA (axe 1 et 2)
- 2) Trouver des moyens de ralentir la phase progressive de la maladie (axes 1 to 3).
- 3) Déterminer si les macrophages à la périphérie contribuent à la dégénérescence motoneuronale dans la SLA ce qui pourraient permettre de cibler les motoneurones depuis la périphérie (axe 3). Sachant que les cellules microgliales sont activées dans les cas familiaux et sporadiques (qui représentent la grande majorité des cas) de SLA, ces résultats devraient permettre de mettre en évi-





dence des voies générales impliquées dans la dégénérescence motoneuronale et ainsi d'identifier de nouvelles cibles thérapeutiques pour la SLA.



EQUIPE

Ce projet sera coordonné par l'investigateur principal Séverine Boillée qui a obtenu une formation de fond sur la SLA lors d'un séjour post-doctoral dans le laboratoire de Don W Cleveland l'un des scientifiques les plus reconnus dans le domaine de la SLA. Nous sommes une jeune équipe de chercheurs de l'INSERM et de l'Université Pierre et Marie Curie (UPMC) dont la recherche est entièrement dédiée à la SLA. Récemment installés sur le site de l'Hôpital de la Salpêtrière, à Paris nous faisons partie du Centre de Recherche du Cerveau et de la Moelle épinière (CRICM).