



Normalisation de la barrière hémato-encéphalique dans la SLA par l'utilisation d'inhibiteurs des Facteurs de Croissance dérivés des Plaquettes de type CC (FCDP-CC)

Investigateur : Ulf Eriksson, Stockholm, Suède

Financement : 160 000€

Durée du projet : deux ans

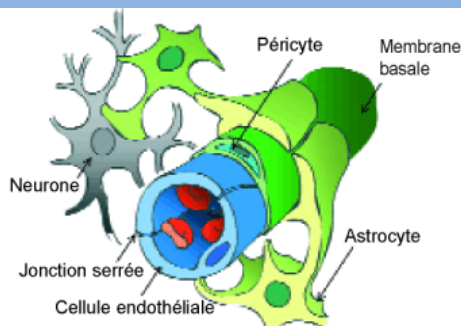
Le fonctionnement normal du système nerveux central est dépendant du système vasculaire responsable de l'apport de nutriments et des échanges de métabolites entre la lumière des vaisseaux et le parenchyme du Système Nerveux Central (SNC). De plus, les deux systèmes participent au développement de la Barrière hémato-encéphalique (BHE) qui orchestre leurs échanges et dans le même temps empêche la libération de certains constituants du sang qui sont toxiques pour les neurones. Des anomalies de la BHE ont été observées dans plusieurs troubles dégénératifs du SNC, la maladie d'Alzheimer, le Parkinson, et la SLA.

Notre groupe s'intéresse à la recherche de moyens de prévenir les ruptures de la BHE. Nous avons trouvé que la protéine appelée « Facteurs de Croissance Dérivés des Plaquettes de type CC » (FCDP-CC) est impliquée dans l'ouverture de la BHE lors d'un accident vasculaire cérébral ischémique, quand la circulation sanguine cérébrale est interrompue.

Nous avons observé sur un modèle murin de SLA (SOD1 G93A) que FCDP-CC était activée dans la moelle épinière aux niveaux protéique et de l'ARNm. De plus, l'augmentation de la perméabilité aux Immunoglobulines de type G (IgG) est liée à l'expression du récepteur de FCDP-CC appelé récepteur FCDP α . L'Imatinib (Inhibiteur du récepteur FCDP α) est capable de diminuer l'absorption par les vaisseaux d'IgG et de marqueurs exogènes.

Notre expérimentation vise à restaurer la fonction de la BHE dans un modèle murin de SLA (SOD1 G93A) en inhibant la voie de signalisation du FCDP-CC par l'Imatinib ou par modèle de souris knock out. Nous examinerons si l'inhibition des gènes impliqués modifie

Barrière hémato encéphalique



Barrière cellulaire délimitant la circulation sanguine et le tissu cérébral. Les cellules endothéliales forment des jonctions serrées qui ne laissent passer les composés que par un transport actif et sélectif (par opposition à une diffusion passive). Les vaisseaux sont enserrés par les pieds des péricytes et des astrocytes, isolant les neurones.



l'expression de la SLA. Puis nous mesurerons les effets de l'inhibition du FCDP-CC sur la perméabilité vasculaire aux IgG et à d'autres traceurs fluorescents. Enfin, nous observerons les effets de ces deux manipulations sur l'apparition, la progression et la survie des souris SLA. Si cette étude est positive, une nouvelle voie thérapeutique sera ouverte.

La recherche se fera à l'Institut Karolinska en Suède, dans le département de biologie vasculaire. La Fondation Thierry Latran est la première à permettre une recherche ciblée sur la SLA dans notre groupe.

Ulf Eriksson est professeur de biochimie vasculaire, dans le département de biologie vasculaire au sein du département de Biochimie et Biophysique de l'Institut Karolinska à Stockholm en Suède.

Les cinq publications du Pr. Eriksson les plus importantes pour cette recherche sont

1. Su, EJ, et al. Activation of PDGF-CC by plasminogen activator impairs blood brain barrier integrity during ischemic stroke. **Nature Medicine**, 14:731-737, 2008.
2. Poesen, K, et al. Novel role for VEGF-receptor-1 and its ligand VEGF-B in motor neuron degeneration. **Journal of Neuroscience**, 28:10451-10459, 2008.
3. Hagberg, CE, et al. Vascular Endothelial Growth Factor B controls endothelial fatty acid uptake. **Nature** 464:917-921, 2010
4. Fredriksson L, et al. Platelet-derived growth factor C deficiency leads to abnormal cerebral vascularization, loss of neuroependymal integrity, and ventricular abnormalities. **American Journal of Pathology** 180:1136-1144, 2012,
5. Abrams, MB, et al. Imatinib enhances functional outcome after spinal cord injury. **Plos One**, 7:e38760, 2012



The Eriksson lab (from left): Hong Li, Xun Wang, Hanna Gladh, Sebastian Lewandowski, Annika Mehlem, Manuel Zeitelhofer, Christine Mössinger, Daniel Nyqvist, Erika Folestad, Lars Muhl, Ingrid Nilsson, Sofia Wittgren, Annelie Falkevall, Ulf Eriksson