

## Les macrophages périphériques : une cible prometteuse pour ralentir la progression de la SLA

**Acronyme : PeriMAC**

**Investigateur Principal:** Christian Lobsiger

**Subvention : 210 000€**

**Durée du projet : trois ans**



Equipe de Séverine Boillée, ICM, Paris  
Christian Lobsiger, milieu 1<sup>er</sup> rana

### Résumé du projet de recherche

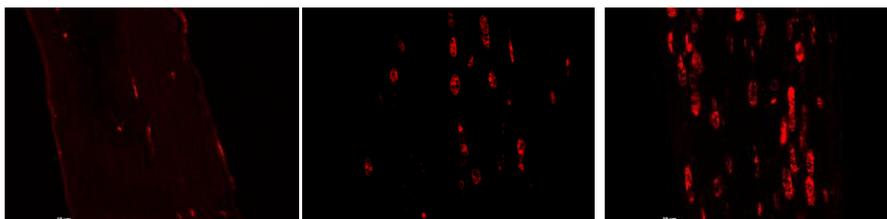
Les motoneurones sont les cellules qui dégènèrent dans la SLA entraînant la paralysie mais des réponses immunitaires dérégulées peuvent contribuer à la phase symptomatique, progressive de la maladie. La SLA étant majoritairement sporadique, le diagnostic est connu quand les symptômes sont déjà apparents, ainsi, cibler cette phase progressive permettrait d'atteindre le plus grand nombre de patients dans un but thérapeutique. Notre équipe a contribué à la découverte initiale ayant permis de montrer, dans un modèle murin de SLA héréditaire, que la réduction de la toxicité de cellules immunitaires spécifiques (cellules microgliales/ macrophages), entourant les motoneurones, était en mesure de ralentir la progression de la maladie.

Une particularité des motoneurones est que leur corps cellulaire est dans le système nerveux central, tandis que leur axone reliant les muscles, est localisé à la périphérie. Ainsi, le corps cellulaire est entouré de cellules microgliales (macrophages du système nerveux central) alors que l'axone est entouré de macrophages périphériques et les macrophages et cellules microgliales ont une origine développementale différente et pourraient avoir des effets différents sur les motoneurones. Au cours de notre précédent projet financé par la fondation Thierry Latran, nous avons évalué les interactions entre les motoneurones et les cellules microgliales. De plus, nous avons établi une méthode pour analyser et moduler séparément les cellules microgliales et macrophages périphériques.

Les macrophages sont progressivement activés au cours de la progression de la SLA

1. Présymptomatique
2. Début de maladie
3. Stade avancé de la maladie

Macrophages mis en évidence par techniques immunologiques sur une coupe de nerf sciatique de souris SLA



Présymptomatique

Stade précoce de la maladie

Stade avancé de la maladie

Avec le projet actuel, nous nous concentrons sur les macrophages périphériques le long des nerfs moteurs et allons évaluer leur contribution à la dégénérescence des motoneurones dans la

## Les macrophages périphériques : une cible prometteuse pour ralentir la progression de la SLA

SLA. L'axone représente la partie la plus longue du motoneurone, et au cours de la dégénérescence des motoneurones, les macrophages périphériques sont activés.

Sachant qu'il est difficile d'atteindre les cellules microgliales dans la moelle épinière (où se trouvent les corps cellulaires des motoneurones) cibler les macrophages périphériques pourrait être thérapeutiquement plus efficace pour ralentir la dégénérescence des motoneurones. Les différences et similitudes entre les cellules microgliales et macrophages des nerfs périphériques n'ont été que très peu étudiées dans la SLA. L'identification de ces différences et des modifications mises en jeu au cours de la progression de la maladie pourrait révéler des voies uniques, permettant de ralentir la perte de motoneurones. Ainsi les 3 axes de notre projet sont :

1. Cribler par séquençage à haut débit les ARN pour trouver les voies uniques aux macrophages des nerfs périphériques par rapport aux cellules microgliales. Ces études utiliseront des souris SLA classiques et des souris SLA chez lesquelles les macrophages ne sont pas mutés, étant ainsi plus proches des cas sporadiques de SLA.
2. Moduler les voies candidates les plus prometteuses dans les macrophages périphériques (par remplacement cellulaire) dans le but de réduire la perte des motoneurones chez les souris SLA.
3. En lien avec la clinique de la SLA, nos données chez les modèles animaux seront comparées avec des cellules de patients SLA, pour révéler de nouvelles cibles thérapeutiques et des biomarqueurs potentiels.

Ce projet devrait permettre d'identifier de nouvelles voies activées dans les macrophages périphériques qui pourront être modulées pour cibler les motoneurones à partir de la périphérie et ainsi ralentir la progression de la maladie. Sachant que la réaction neuro-inflammatoire est aussi présente dans les cas sporadiques de SLA, les résultats ont la capacité de toucher un large groupe de patients.

**Christian Lobsiger** est professeur assistant dans l'équipe : « Causes de la SLA et mécanismes de la dégénérescence motoneuronale » dirigée par Séverine Boillée, à l'Institut Cerveau Moelle, Paris.

### Les publications de l'équipe les plus importantes pour cette recherche sont :

- ❖ **Lobsiger CS**, Boillee S, Cleveland DW. Toxicity from different SOD1 mutants dysregulates the complement system and the neuronal regenerative response in ALS motor neurons. (2007) *Proc Natl Acad Sci USA*. 104:7319-7326.
- ❖ **Lobsiger CS** and D.W. Cleveland. (2007). Glial cells as intrinsic components of non-cell-autonomous neurodegenerative disease. *Nat Neurosci*. 10: 1355-1360. *Invited Review*.
- ❖ **Lobsiger CS**, Boillee S, McAlonis-Downes M, Khan AM, Feltri M, Yamanaka K, Cleveland DW. Schwann cells expressing dismutase active mutant SOD1 unexpectedly slow disease progression in ALS mice. (2009) *Proc Natl Acad Sci USA*. 106:4465-70.
- ❖ **Lobsiger CS**, Boillee S\*, Pozniak C, Khan AM, McAlonis-Downes M, Lewcock JW, Cleveland DW. C1q induction and global complement pathway activation do not contribute to ALS toxicity in mutant SOD1 mice. (2013) *Proc Natl Acad Sci USA*. 110:E4385-92.
- ❖ Mesci P, Zaidi S, **Lobsiger CS**, Millicamps S, Escartin C, Seilhean D, Sato H, Mallat M, Boillee S. System xC<sup>-</sup> is a mediator of microglial function and its deletion slows symptoms in amyotrophic lateral sclerosis mice. (2015) *Brain*, Brain. 2015 Jan;138(Pt 1):53-68.