

Une approche multicentrique des altérations des monocytes dans la SLA

Acronyme : MultiMono

Investigateur Principal : Jochen Weishaupt

Subvention : 190 000€

Durée du projet : deux ans

Résumé du projet de recherche

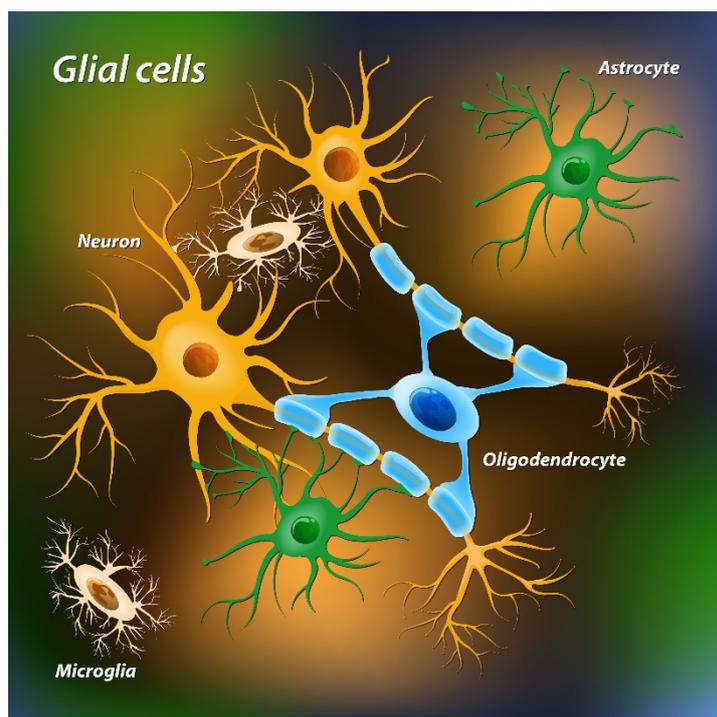
Ce projet est une étude de réplication des résultats trouvés dans le projet innat Target sélectionné lors de l'Appel à Projets 2013. Le Professeur Jochen Weishaupt est chercheur et médecin et peut ainsi conduire un programme de recherche orienté directement vers le malade.

Les recherches récentes indiquent que les monocytes, cellules de type inflammatoire des globules blancs, pourraient avoir un rôle central dans le processus de la SLA. Si le motoneurone est la cellule principale atteinte dans la SLA, les cellules supports qui l'entourent contribuent également à sa dégénérescence. Elles sont de deux types :

Cellules macrogliales : les astrocytes ont principalement un rôle de soutien et de structure, ils ont également des rôles fonctionnels en participant notamment à la gliose, phénomène de cicatrisation des lésions du Système Nerveux. Ils ont aussi un rôle de transport de molécules et d'approvisionnement des neurones en lactate.

Les oligodendrocytes assurent la formation de la myéline par l'enroulement de leurs prolongements cytoplasmiques autour des axones. La myélinisation des axones accélère la conduction de l'influx nerveux au moindre coût énergétique et dans le minimum d'espace possible. De plus ils soutiennent le métabolisme des neurones en lui fournissant du lactose, source importante d'énergie.

Cellules microgliales : cellules immunitaires du cerveau, elles sont spécialisées dans le nettoyage des tissus par l'ingurgitation des déchets, leur destruction et leur élimination. Elles dérivent des **monocytes (variété de globules blancs) du sang** ayant pénétré dans le Système Nerveux Central.

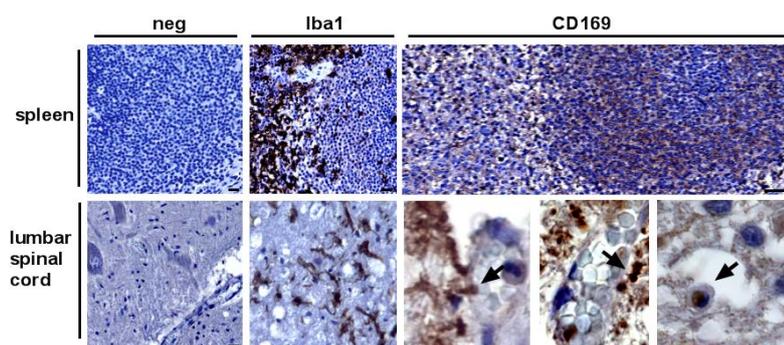


Une approche multicentrique des altérations des monocytes dans la SLA

Il existe principalement deux types de monocytes : des monocytes « agressifs », pro-inflammatoires et des monocytes plus « régénérateurs » sans effets néfastes sur la neurodégénération. Les monocytes pourraient ainsi représenter une nouvelle cible thérapeutique prometteuse car les médicaments agissant sur les monocytes n'auraient probablement pas besoin pour agir de passer la barrière hémato - encéphalique qui empêche de nombreux médicaments d'atteindre leur site d'action.

Dans le projet de 2013, ils ont validé leur hypothèse de modification de l'équilibre sanguin des monocytes au profit des monocytes les plus agressifs chez les malades SLA dans les formes sporadiques et familiales.

Ils ont trouvé des altérations fonctionnelles dans ces monocytes au niveau de la phagocytose et de l'adhésion notamment, et pour la première fois, **ils ont démontré que ces monocytes infiltraient le SNC.**



Les monocytes (flèches) infiltrent la moelle épinière

Ils ont par ailleurs testé le Gamunex® (IgG humaines) et ont trouvés des résultats positifs significatifs (sur le délai d'apparition des symptômes, pas sur la survie) dans les modèles murins.

Sur des cultures de monocytes de patients, ils ont trouvé que le Gamunex® contrecarre l'évolution vers les monocytes pro-inflammatoires. Ces IgG sont déjà utilisées dans de nombreuses pathologies, il serait donc possible de passer directement en étude clinique si ces résultats étaient confirmés. Ces résultats ont été publiés dans Acta Neuropathologica en septembre 2016.

Peripheral monocytes are functionally altered and invade the CNS in ALS patients

Lisa Zondler¹ · Kathrin Müller¹ · Samira Khalaji² · Corinna Bliedehäuser¹ · Wolfgang P. Ruf¹ · Veselin Grozdanov¹ · Meinolf Thiemann⁴ · Katrin Fundel-Clemes³ · Axel Freischmidt¹ · Karlheinz Holzmann⁵ · Benjamin Strobel³ · Patrick Weydt¹ · Anke Witting¹ · Dietmar R. Thal¹ · Anika M. Helferich¹ · Bastian Hengerer³ · Kay-Eberhard Gottschalk² · Oliver Hill⁴ · Michael Kluge⁴ · Albert C. Ludolph¹ · Karin M. Danzer¹ · Jochen H. Weishaupt¹

Une approche multicentrique des altérations des monocytes dans la SLA

Cette nouvelle étude a comme objectif principal de confirmer et valider l'altération de la composition des monocytes et de leur fonction dans une étude multicentrique. Trois centres seront impliqués avec un total de 270 analyses : 60 malades SLA / 60 contrôles appariés / 45 malades non symptomatiques porteurs d'une mutation pour la SLA/ 45 contrôles des échantillons / 60 malades porteurs d'une autre pathologie neurologique (neuropathies périphériques ou autre maladie neurodégénérative). Les deux autres centres participants sont le service de neurologie de l'Université de Louvain, le Pr Philip Van Damme sera le co investigateur et le service de neurologie de la Pitié Salpêtrière, le Dr François Salachas sera le 2^{ème} co investigateur en collaboration avec Séverine Boillée à l'ICM.



Laboratoire de recherche : de gauche à droite :

Pr. J. Weishaupt, M. Feiler, Dr. K. Müller, L. Zondler , S. Brockmann, N. Marroquin,
A. Helferich, Dr. A. Freischmidt.