

Etude préclinique d'inhibition de la neuroinflammation dans le SLA C9orf72

Acronyme : C9-Inflam

Investigateur Principal : Dieter Edbauer

Subvention : 200 000€

Durée du projet : trois ans

Résumé du projet de recherche

L'inflammation massive en particulier au niveau du tractus corticospinal est une caractéristique clé de la SLA. Les marqueurs de la neurodégénérescence et de l'inflammation augmentent fortement au moment de l'apparition des signes cliniques dans la SLA génétique mais il n'est toujours pas compris si l'inflammation observée contribue à la progression de la maladie ou si elle est le témoin d'une action protectrice.

Nous avons développé un modèle de souris C9orf72 exprimant poly-GA qui développent une SLA rapidement avec une perte de motoneurone, une paralysie et une perte de poids permettant une analyse à ~6 semaines.

L'analyse transcriptomique de ces souris montre que la réponse inflammatoire est distincte de celle observée associée à la microglie dans les modèles de souris Alzheimer mais semblable aux populations microgliales, mais semblable aux populations de cellules microgliales riches en interféron trouvées dans les modèles de traumatisme aigu. Nous avons trouvé cette signature interféron (IFN) également dans la SLA sporadique. En outre, notre modèle de souris montre une activation prononcée du système du complément qui est également modifié dans la SLA sporadique SLA peut-être en favorisant l'élagage synaptique.

Dans ce projet, nous allons tester le rôle de la signalisation de l'interféron et de l'activation du complément dans la survenue de la SLA sur divers modèles de souris C9orf72. L'inhibition pharmacologique de la microglie et de la signalisation par l'IFN permettent des études thérapeutiques sur des souris symptomatiques. Un criblage des molécules bloquant l'interféron et le système du complément sera effectué, les molécules sélectionnées seront testées sur les modèles murins. L'objectif principal est d'identifier les molécules existantes ciblant l'inflammation pour un repositionnement dans la SLA.

Etude préclinique d'inhibition de la neuroinflammation dans le SLA C9orf72

Application potentielle de ce projet en clinique :

Toutes les études initiales seront effectuées sur notre nouveau modèle de souris C9orf72, mais l'IFN et la voie du complément sont également activés dans la SLA sporadique et nous allons reproduire les données positives chez des souris TDP-43. Plusieurs petites molécules et anticorps thérapeutiques (spécifiques à l'homme) ciblant l'IFN et la voie du complément sont approuvés pour d'autres maladies. Par exemple, un anticorps monoclonal (eculizumab) qui bloque la voie terminale du complément est le traitement standard patients atteints d'hémoglobinurie paroxystique nocturne. Nous testerons l'anticorps analogue spécifique à la souris dans nos modèles de SLA. Plusieurs anticorps neutralisant l'IFN- α/β (anifrolumab) et l'IFN- γ (fontolizumab) sont approuvés ou en développement dans le lupus érythémateux disséminé. Nous bloquerons la signalisation de l'IFN en utilisant des médicaments approuvés chez la souris. Ce projet vise à partir de ce modèle à établir le rationnel préclinique pour l'utilisation d'inhibiteurs de la neuroinflammation existants en les repositionnant dans la SLA.

Notre nouveau modèle de souris qui sera utilisé pour le projet vient d'être publié :

LaClair, K.D., Zhou, Q., Michaelsen, M. et al. Congenic expression of poly-GA but not poly-PR in mice triggers selective neuron loss and interferon responses found in C9orf72 ALS.

Acta Neuropathol **140**, 121–142 (2020). <https://doi.org/10.1007/s00401-020-02176-0>

Ce projet sera réalisé par le Pr. Dieter Edbauer, Research Group Leader, Cell Biology of Neurodegeneration, at the Munich site of the German Center for Neurodegenerative Diseases.

