

## **Inhibition thérapeutique de l'activité fibroblastique périvasculaire dans des modèles de SLA**

**Acronyme : FIB- ALS**

**Investigateur Principal :** Sebastian Lewandowski

**Subvention : 187 000€**

**Durée du projet : trois ans**

### **Résumé du projet de recherche**

Les malades SLA ont des évolutions et des durées de vie extrêmement variables qui rendent compliquées l'interprétation et la mise au point des protocoles d'essais cliniques. Cette variabilité clinique est probablement le témoin de la complexité du fonctionnement des différents types cellulaires au sein du système nerveux central. A la différence de beaucoup de recherche analysant le fonctionnement des neurones, Sebastian Lewandowski étudie les cellules des vaisseaux sanguins. Ces cellules fournissent l'oxygène et les nutriments au tissu cérébral, permettent le passage des cellules immunitaires et peuvent probablement influencer la date de l'apparition des symptômes et la survie des malades. Ils ont récemment découvert que les fibroblastes périvasculaires deviennent actifs avant le début de l'inflammation et de la mort des neurones dans un modèle de souris. Ces fibroblastes perturbent les structures des vaisseaux sanguins cérébraux en sécrétant des protéines spécifiques. De plus ils ont montré que chez les malades atteints de SLA sporadique, il existait une augmentation des cytokines pro inflammatoires SPP1 produites par les fibroblastes périvasculaires. Ces cytokines s'accumulent dans les espaces périvasculaires qui sont élargis, facilitant l'infiltration. Le niveau de ces cytokines au moment du diagnostic est une indication d'une durée de vie plus courte.

Le projet a deux objectifs :

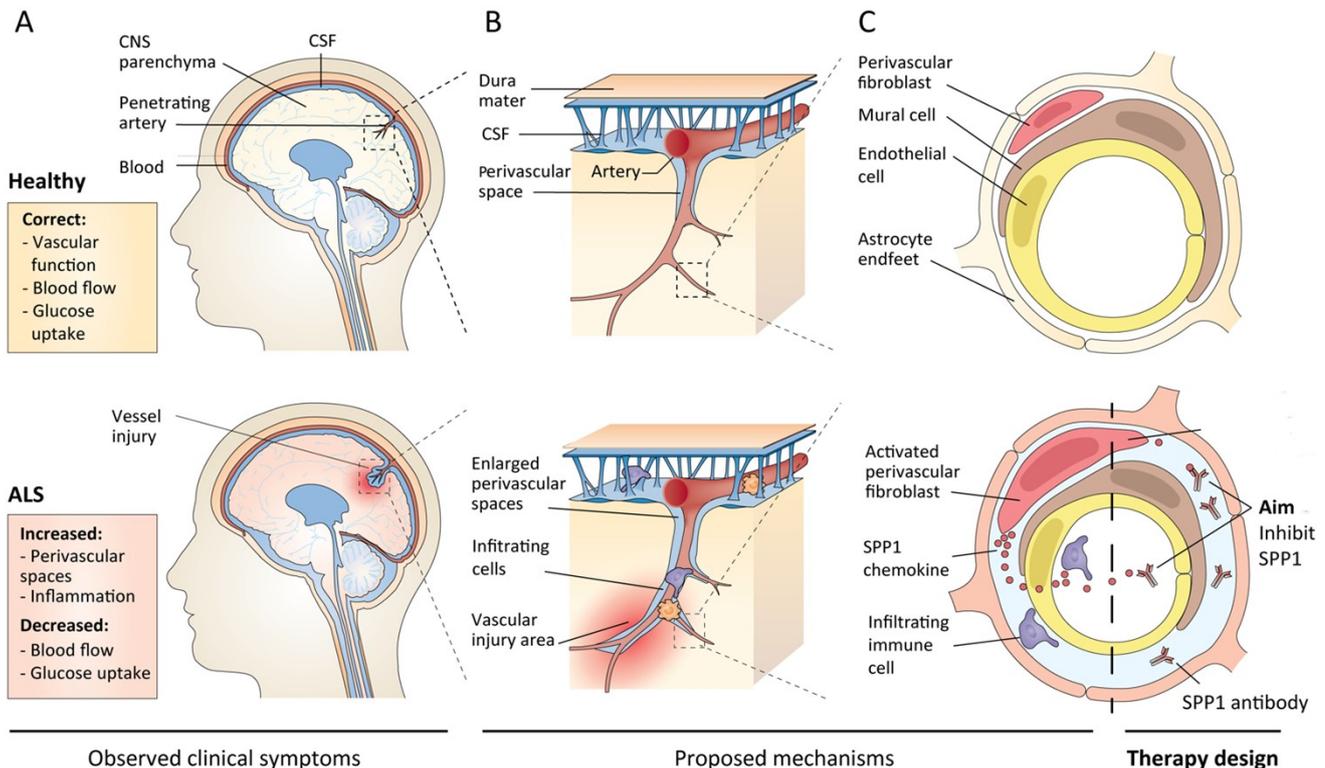
- Tester dans un modèle murin l'inhibition de SPP1 par des Acs neutralisants pour diminuer la neuroinflammation et augmenter la survie.
- Valider sur une cohorte de patients l'intérêt du dosage de SPP1 en tant que biomarqueur.

### **Application potentielle de ce projet en clinique :**

L'augmentation de l'inflammation et l'infiltration par des cellules immunitaires observées chez les patients atteints de SLA justifient d'essayer une intervention thérapeutique mais peu de tentatives ont été rapportées. Étant donné que la fonction pro-inflammatoire SPP1 est inhibée avec succès par des anticorps dans un essai clinique, ils pourraient être repositionnés dans la SLA. Les résultats obtenus si ils sont positifs

## Inhibition thérapeutique de l'activité fibroblastique périvasculaire dans des modèles de SLA

aideront à développer des traitements précliniques visant à inhiber l'effet pro-inflammatoire de SPP1 et à améliorer au moment du diagnostic l'évaluation du pronostic.



### Symptômes de dysfonctionnement vasculaire dans la SLA et stratégie de traitement proposée

(A) Anomalies vasculaires observées chez les malades SLA.

(B) Les espaces périvasculaires élargis sont mitoyens du LCR et permettent l'infiltration des cellules immunitaires dans la zone lésée.

(C) Les fibroblastes périvasculaires (PVF) sécrètent la chimiokine SPP1 dans les espaces périvasculaires agrandis qui attirent l'infiltration des cellules immunitaires.

Protocole thérapeutique : nous proposons d'inhiber la chimiokine SPP1 avec des anticorps neutralisants pour réduire la neuroinflammation.

**Ce projet sera réalisé par  
le Dr. Sebastian Lewandowski,  
Chercheur, Département de  
Neuroscience, Institut Karolinska,  
Stockholm, Suède.**

