

Fonds pour la recherche de la Société suisse SEP Résumé du projet (langage accessible)

Titre du projet (français)	
Investigation des mécanismes cellulaires et moléculaires permettant la migration de lymphocytes T issus de patients atteints de sclérose en plaque à travers des modèles <i>in vitro</i> humain de barrières encéphaliques.	
Responsable	
Nom	Dr. Adrien Mossu
E-mail	adrien.mossu@tki.unibe.ch
Site web de votre institution (facultatif)	www.tki.unibe.ch
Année du dépôt de la requête	2017
Récapitulatif (français)	
<p>La sclérose en plaque (SEP) est la maladie auto-immune touchant le système nerveux la plus répandue chez les jeunes adultes pouvant causer des dommages irréversibles¹. Le développement de la SEP est causé par l'invasion du système nerveux par des lymphocytes T (LT) auto-réactifs. Dans des conditions saines, l'entrée de ces LT dans le cerveau est très fortement contrôlée par deux barrières physiques, la première étant la barrière hémato-encéphalique (BHE) formée par les cellules endothéliales des vaisseaux sanguins irriguant le cerveau, et la seconde est la barrière séparant le sang du liquide cébro-spinal (BSLCS)². Il est donc primordial de comprendre quelles molécules sont spécifiquement impliquées dans les mécanismes permettant à ces LT auto-réactifs de traverser ces barrières. De nombreuses études sont menées pour comprendre ces mécanismes, mais la plupart des connaissances accumulées sur le développement de la SEP ont été produites avec des modèles animaux. Si ces modèles ont permis de mieux comprendre le développement de la maladie et la mise en place de thérapie efficaces³, beaucoup de traitements se sont révélés non transposables chez l'Homme, soulignant la nécessité d'utiliser des modèles <i>in vitro</i> humains. Dans ce projet nous proposons d'utiliser deux modèles <i>in vitro</i> humains reproduisant les deux barrières protégeant notre système nerveux, la BHE⁴ et la BSLCS⁵ pour étudier la migration de LT auto-réactifs. En effet, nous avons à notre disposition plusieurs sous-populations de LT issues soit du sang de donneurs sains, soit du cerveau de patients atteints par la SEP. Ces cellules issues de patients sont particulièrement intéressantes, car elles vont nous permettre d'étudier la présence à leur surface de molécules leur permettant de migrer à travers les différentes barrières dans le contexte de la SEP. Nous allons ensuite utiliser les modèles <i>in vitro</i> de BHE et de BSLCS pour comprendre à travers quelle barrière chaque sous-population de LT à notre disposition est capable de passer. De plus, grâce à la transposition du modèle de BHE dans un système permettant d'étudier sous flux, dans des conditions physiologiques imitant le flux sanguin, nous allons pouvoir étudier les interactions avec les LT et la BHE en temps réel par microscopie. Finalement, l'utilisation conjointe de modèles humain <i>in vitro</i> de BHE et de</p>	

BSLCS et de sous-populations de LT auto-réactifs va nous permettre d'étudier précisément les voies et les mécanismes permettant l'invasion du système nerveux par des LT auto-réactifs, ce qui permettra d'imaginer de nouvelles thérapies plus ciblées et efficaces.

Publications en lien avec votre projet

1. Sospedra M, Martin R. Immunology of Multiple Sclerosis. *Semin Neurol.* 2016 Apr;36(2):115–27.
2. Engelhardt B, Sorokin L. The blood-brain and the blood-cerebrospinal fluid barriers: function and dysfunction. *Semin Immunopathol.* 2009 Nov;31(4):497–511.
3. Martin R, Sospedra M, Rosito M, Engelhardt B. Current multiple sclerosis treatments have improved our understanding of MS autoimmune pathogenesis. *Eur J Immunol.* 2016 Sep;46(9):2078–90.
4. Cecchelli R, Aday S, Sevin E, Almeida C, Culot M, Dehouck L, et al. A stable and reproducible human blood-brain barrier model derived from hematopoietic stem cells. *PLoS One.* 2014;9(6):e99733.
5. Tenenbaum T, Papandreou T, Gellrich D, Friedrichs U, Seibt A, Adam R, et al. Polar bacterial invasion and translocation of *Streptococcus suis* across the blood-cerebrospinal fluid barrier in vitro. *Cell Microbiol.* 2009 Feb;11(2):323–36.