

POURQUOI ETUDIER LES GENES ?

Par Stephen L. Hauser, M.D.

Si la SP n'est pas une maladie héréditaire, pourquoi les scientifiques du domaine médical cherchent-ils des gènes de la SP ? Le Dr. Stephen Hauser de l'Université de Californie, San Francisco conduit une étude multicentrique (supportée, en partie, par des fonds de la Société) pour identifier des gènes qui "confèrent une susceptibilité à la SP". Inside MS lui a demandé ce que cela signifiait.

Nous savons que la SP entraîne une attaque du système immunitaire sur la myéline dans le système nerveux central. Mais il existe encore des mystères significatifs. Par exemple, une cuillère à café de sang humain contient plus ou moins 10 globules blancs, appelés les cellules T, capables de réagir contre la myéline. Mais rien ne se passe pour la plupart d'entre nous car les cellules restent dans un état calme ou de repos. Chez les personnes atteintes de SP, cependant, ces globules blancs sont différents. Les cellules sensibles à la myéline semblent être stimulées chroniquement. Nous ne savons pas cela il y a encore quelques années.

Quand les globules blancs qui sont sensibles à la myéline sont stimulés, ils peuvent quitter la circulation du sang, passer au travers de la barrière protectrice sang-cerveau, et entrer dans le système nerveux central. Quand ils font cela, ils trouvent des structures sur la myéline contre lesquelles ils réagissent et cette

rencontre amène beaucoup d'autres cellules immunitaires à entrer dans le cerveau et causer de l'inflammation. Tout cela rend la réaction immunitaire encore plus forte.

Le Dr. Cedric Raine du Collège de Médecine Albert Einstein à New York a pris des photos très précises de ce qui peut se passer ensuite.

La myéline sur les fibres nerveuses développe des bulles et des cellules immunitaires appelées macrophages (Grec pour "gros mangeurs") peuvent être vues tentant de se cacher dans les environs. De cette manière, les macrophages font apparemment faire des bulles à la myéline en libérant une substance chimique appelée cytokine.

Les cellules immunitaires réagissent aux fragments de molécules de protéine et la myéline contient plus d'une protéine. Dans le cas de la SP, les réponses immunitaires paraissent agir contre plus d'une des protéines de la myéline. Il semble qu'il y ait une réponse immunitaire hyperactive à une grande partie de la structure des protéines qui forme la myéline.

Nous ne connaissions rien de tout cela dans les années 80. Mais tant que l'on ne comprendra pas ce qui cause ces choses, nous savons que nous ne comprendrons pas vraiment la SP.

Entrer dans la génétique

Des statistiques sur des populations humaines suggèrent que le risque de développer la SP est de 1 sur 1000. Le risque de SP chez les frères et soeurs d'une personne atteinte de SP est significativement plus haut. Cela peut varier de 1 sur 20 à 1 sur 50. Quand on passe de frère et soeur à cousin germain et à cousin au troisième degré, cette augmentation de risque chute. 80% des personnes qui développent la SP n'ont personne dans la famille qui a la maladie – ce qui veut dire que le risque d'hériter de la SP est faible pour un individu. Mais 20% des personnes atteintes de SP ont bien un parent atteint de la maladie. Pris ensemble, il est clair que les gènes sont impliqués dans la création d'anomalies qui font que certaines personnes sont sujettes à la SP.

Les gènes ne sont pas seulement responsables de phénomènes comme la couleur des yeux, ils influencent également le fonctionnement des cellules – par exemple, ce à quoi les cellules T réagissent et si elles vont réagir normalement.

Les gènes sont simplement des sections d'ADN et l'ADN est relativement simple. Il a un axe central auquel sont attachées 4 substances chimiques, habituellement appelées par leurs initiales : A, C, T et G. La séquence dans laquelle A, C, T et G apparaissent détermine la structure du gène. Cela donne un sentiment d'humilité de

savoir que nous avons le même nombre de gènes qu'une souris : plus ou moins 100.000.

Chaque cellule dans le corps humain compte 23 paires de chromosomes contenant approximativement 3 billions de composantes d'ADN – unités de A, C, T ou G. Un chromosome contient une grande quantité d'ADN apparemment inactive – et une moyenne d'environ 4000 gènes. Chacun de nous a 2 copies de chaque chromosome, et 2 de chaque gène, dont l'un est transmis au hasard à chacun de nos enfants. Environ 1 composante sur 100 est différente. Ces différences définissent l'individualité humaine. Dans le test génétique, nous cherchons les composantes qui sont héritées en commun par des personnes qui développent une maladie spécifique.

Les gènes sur une liste rouge

3 équipes américaines supportées par la Société et des équipes françaises, anglaises et canadiennes ont toutes étudié des familles dans lesquelles plus d'un membre a la SP, en comparant des échantillons de leur ADN pour voir quelles régions sont communes aux membres de la famille qui ont la SP. Ensuite, la science des statistiques est utilisée pour tester si les relations qui ont été trouvées peuvent seulement être dues au hasard.

Cet effort international a mis au moins 19 régions sur la liste rouge – chacune contenant environ 70 gènes . On a bien

suspecté pendant un certain temps que plus d'un seul gène était responsable de la SP, mais on en était pas sûr jusqu'il y a 18 mois. Maintenant, les équipes de recherches travaillent pour confirmer ces 19 régions.

Nous avons trouvé un certain nombre de choses intéressantes. Par exemple, des gènes responsables de diriger les attaques des cellules T sont localisés dans l'une des régions pointées par ces études. Cela supporte l'allégation que la SP est une maladie auto-immunitaire.

Il y a des soupçons que des gènes associés à la susceptibilité à la SP ne sont pas eux-mêmes anormaux. En fait, il serait même avantageux que certains soient présents. Mais dans certaines combinaisons, ces gènes normaux semblent prédisposer un individu à développer un système immunitaire fortement actif contre la myéline.

Le but

Ce qui importe le plus est d'identifier les gènes qui rendent une personne susceptible à certain(s) événement(s) extérieur(s), le déclic environnemental non encore connu qui débute la SP. Une fois que les gènes seront identifiés, il sera possible de déterminer quelles protéines ces gènes fabriquent – et ensuite de mener des tests pour apprendre ce que ces protéines font.

Au bout de la route, il y a l'espoir d'une thérapie rationnelle – une thérapie dirigée vers un défaut spécifique connu. On pourrait même trouver quelque chose qui empêchant l'apparition de la SP.

Extrait de Inside MS, Spring 1998 – Traduction : Christine Delahaut.

RISQUE DE SP

- Si personne dans la famille n'est atteint : 1 sur 1.000
- Si la maman a la SP et que le bébé est une fille : 1 sur 50
- Si le papa a la SP et que le bébé est un garçon : 1 sur 100
- Si un frère ou une soeur a la SP : 1 sur 20 à 50
- Si un jumeau (faux jumeaux) a la SP : le risque est le même que pour les autres frères et soeurs.
- Si un jumeau (vrais jumeaux) à la SP : 1 sur 3