

L'ostéopontine dans la sclérose en plaques

La SEP se manifeste fréquemment sous la forme d'épisodes récurrents de signes neurologiques entrecoupés de rémissions. Chez environ un tiers des patients cependant, la maladie évolue au bout d'un certain temps de façon progressive, sans que l'on puisse individualiser ni poussée ni rémission. Enfin, chez une minorité de patients, la maladie est d'emblée progressive, sans rémission. Jusqu'à présent, aucune explication scientifique n'a été clairement retenue pour expliquer ces différents profils évolutifs. En particulier aucune cause génétique n'a été trouvée. L'ostéopontine est une molécule initialement découverte dans l'os, où il est maintenant prouvé que, du fait de ses qualités adhésives, elle joue un rôle dans la structure de la trame osseuse. Plus récemment, il a été montré que l'ostéopontine n'a pas seulement des propriétés structurales, mais qu'elle joue aussi un rôle dans des maladies où la réaction inflammatoire est importante, comme par exemple la sarcoidose, ou dans des maladies infectieuses comme l'herpès ou la tuberculose.

Dans la SEP, il existe une réaction inflammatoire importante dans le système nerveux. L'origine infectieu-



se n'a jamais été démontrée et n'est à l'heure actuelle pas considérée comme un mécanisme de la maladie. Cependant la réaction inflammatoire qui a lieu au cours de la sclérose en plaques est de mieux en mieux connue, et partage avec la sarcoidose, ou l'herpès, certains points communs qui ne sont pas spécifiques d'un processus infectieux, mais évoquent plutôt une activation particulière du système immunitaire, avec sécrétion de molécules proinflammatoires qu'on appelle cytokines et activation de cellules immunitaires comme les lymphocytes T.

Nous avons donc étudié le rôle de l'ostéopontine dans la SEP. Ce travail a été réalisé dans le laboratoire du Pr Lawrence Steinman, à l'Université de Stanford en Cali-

fornie (USA) et a été soutenu financièrement par la Ligue Française contre la Sclérose en Plaques. En analysant une banque d'ADN complémentaire que nous avons construite à partir de lésions de SEP, nous avons montré que le gène de l'ostéopontine est transcrite à un très haut niveau en ARN messager dans les lésions de SEP, alors que cette transcription n'est pas détectable chez les patients indemnes.

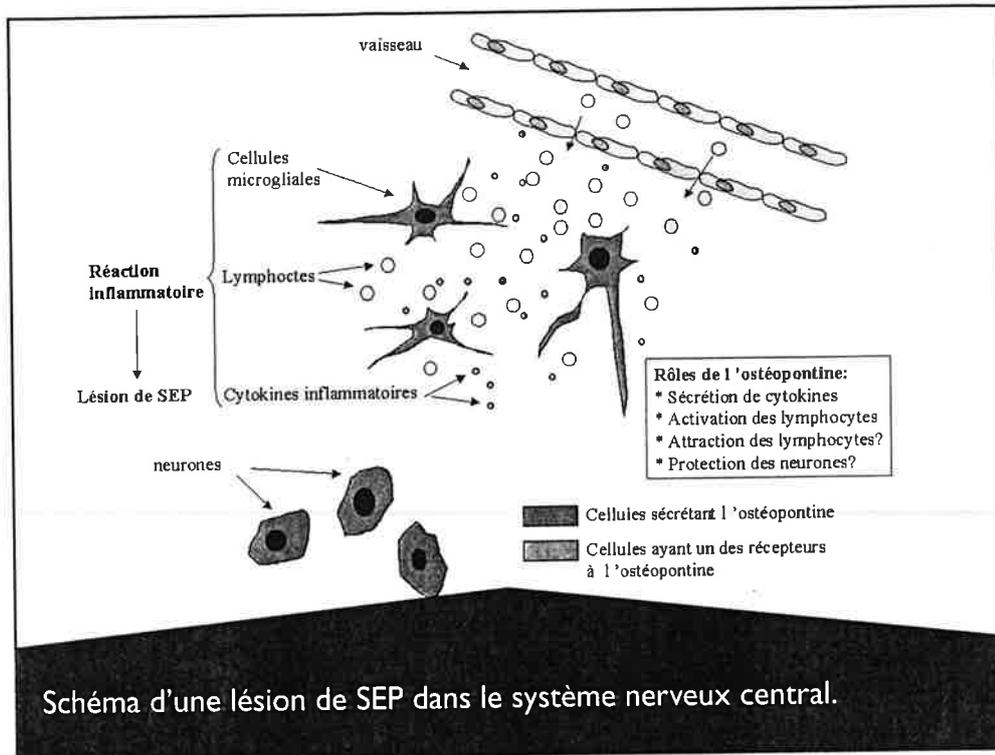
Mme Dorothy CHABAS a obtenu une bourse au titre de l'Appel d'Offres National (1998) d'un montant de 75 KF pour son projet de recherche intitulé « Thérapie génique spécifique auto-immune expérimentale déviée vers l'ostéopontine, molécule pro-inflammatoire et structurale ».

**Dr Dorothee Chabas
Fédération de neurologie,
Hôpital Salpêtrière,
47-83, bd de l'Hôpital - 75013 Paris**

Nous avons ensuite démontré que la protéine ostéopontine, qui est synthétisée à partir de l'ARN messager, est « surexprimée » dans les lésions de SEP. Nous avons confirmé ces données dans le modèle animal de sclérose en plaques qu'est l'encephalo- ➤

Recherches financées par la Ligue

- > myélite autoimmune expérimentale chez la souris et le rat, en utilisant en particulier une technique de puce à ADN. Nous avons aussi démontré chez l'animal cette forme atténuée et rémittente de la maladie a été ensuite étudié, et nous avons ainsi pu montrer que ces souris dépourvues d'ostéopontine sécrètent



Influence de l'ostéopontine, cytokine proinflammatoire, sur la sclérose en plaques

Chabas D, Baranzini SE, Mitchell D, Bernard CC, Rittling SR, Denhardt DT, Sobel RA, Lock C, Karpuj M, Pedotti R, Heller R, Oksenberg JR, Steinman L.

Science 2001 Nov 23;294(5547):1731-5

mal que l'ostéopontine est particulièrement exprimée par les cellules du système immunitaire mais aussi par les neurones, qui sont les cellules du système nerveux transmettant l'information dans le cerveau et la moelle épinière. Cette expression d'ostéopontine est proportionnelle à la gravité des signes neurologiques. Enfin, nous avons montré qu'en l'absence d'ostéopontine, les souris qui normalement présentent une forme progressive de la maladie, développent dans ce cas non seulement une maladie moins sévère, mais aussi une maladie avec un profil évolutif différent, qui s'accompagne de rémissions (évolution par poussées). Le mécanisme de

moins de cytokines proinflammatoires (comme l'interleukine 12 et l'interféron gamma) et ont un taux abaissé d'activation des lymphocytes T.

En conclusion, l'ostéopontine semble être un facteur clef dans la SEP, influençant la gravité de la maladie et être impliquée en particulier dans l'évolution progressive. Au delà de l'intérêt scientifique d'une telle découverte, ce travail a permis de suggérer l'hypothèse d'un traitement qui serait dirigé contre l'ostéopontine et qui pourrait diminuer la gravité de la maladie et favoriser l'émergence de rémissions. Des recherches allant dans ce sens sont actuellement en cours chez l'animal. ■