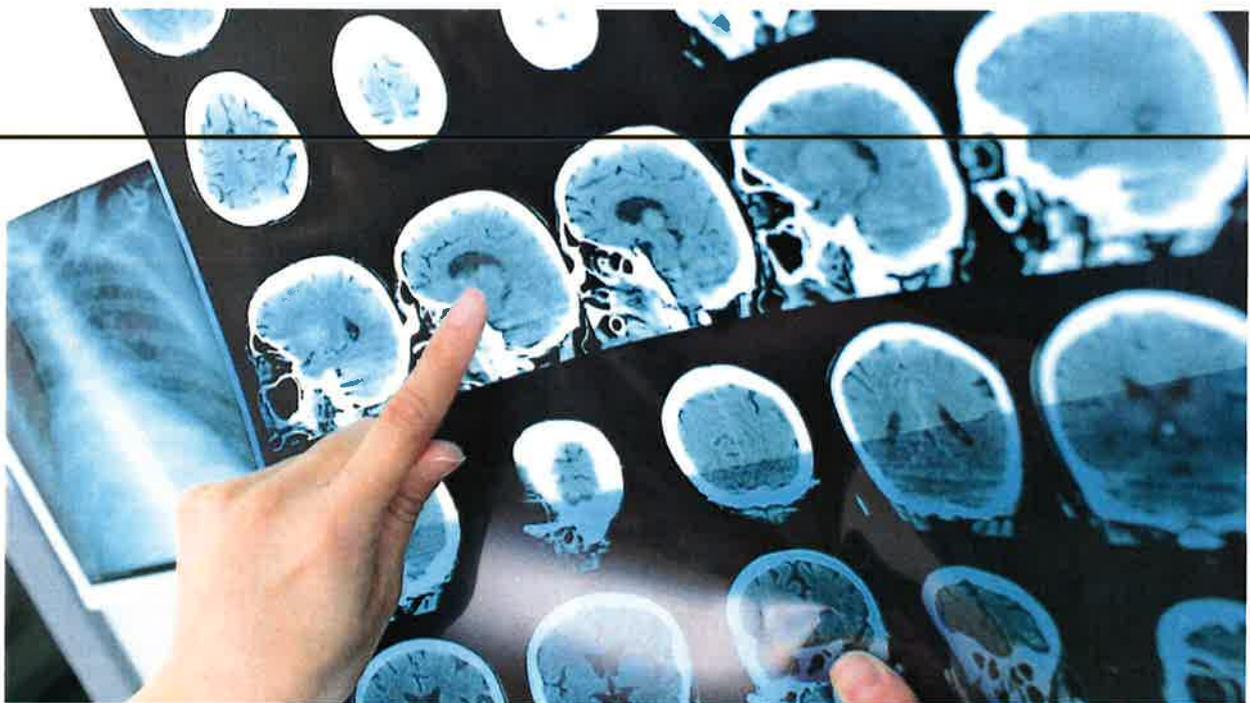




Une des molécules responsables de la sclérose en plaques identifiée

Publié le vendredi 19 octobre 2018

Mis à jour le dimanche 21 octobre 2018



Ces radiographies montrent le cerveau d'un patient atteint de sclérose en plaques. Photo : iStock

Même si la science comprend bien la progression de la sclérose en plaques, le point de départ de la maladie est toujours demeuré difficile à cerner. Des chercheurs pensent avoir mis la main sur un de ses éléments déclencheurs, ce qui pourrait ouvrir de nouvelles avenues pour la compréhension et le traitement de cette maladie.

Un texte de **Renaud Manuguerra-Gagné**

La sclérose en plaques est une maladie auto-immune redoutable, où le système immunitaire se lance dans une guerre sans merci contre notre système nerveux.

La maladie, qui touche jusqu'à 1 Canadien sur 385, est non seulement incurable, mais on n'est toujours pas parvenu à en comprendre les causes, qui peuvent inclure

une combinaison d'éléments génétiques et environnementaux.

Or, une équipe de chercheurs suisses (<http://stm.sciencemag.org/content/10/462/eaat4301>) a réussi à trouver ce qui pourrait être considéré comme l'un des éléments déclencheurs de la maladie.

Cette molécule très réactive, qu'on appelle un antigène, pourrait même renforcer l'hypothèse qui relie les bactéries du système digestif au développement de la maladie. Elle pourrait aussi devenir une cible pour les chercheurs en quête de nouveaux traitements.

Une guerre à l'origine floue

La sclérose en plaques débute par un terrible malentendu : certaines cellules parmi nos globules blancs croient, à tort, qu'un élément essentiel au bon fonctionnement de nos cellules nerveuses, la myéline, est un corps étranger.

La myéline est une substance complexe semblable à un corps gras qui entoure les cellules nerveuses comme une gaine isolante entoure un fil électrique. Et, comme pour son homologue électrique, la destruction de cette gaine entraîne alors une baisse de l'intensité du signal lorsqu'il remonte le long d'un nerf.

Le système immunitaire lancera l'essentiel de ses attaques dans une partie du cerveau appelée matière blanche, qui transmet les informations d'une région à l'autre du cerveau.

Les symptômes de la maladie, parmi lesquels on retrouve une baisse progressive de la coordination des mouvements, peuvent rester stables, ou empirer lors de crises où le système immunitaire relance ses attaques.

On ne savait pas exactement quelle molécule présente dans la myéline attirait la colère du système immunitaire. C'est ce point de départ qu'ont voulu identifier les chercheurs suisses.

Il s'agit d'une tâche colossale, sachant qu'un antigène ne représente qu'une minuscule fraction de tout ce qui compose une structure aussi complexe que la myéline, d'autant plus qu'une centaine de variations génétiques contribuent au risque de développer la maladie et peuvent influencer la façon dont le système immunitaire réagit à ces antigènes.

Une aiguille dans un entrepôt de bottes de foin

Pour trouver cette aiguille dans un entrepôt de bottes de foin, les chercheurs ont évalué des combinaisons de plus de 200 fragments pouvant jouer le rôle d'antigène, et ce, dans plus de 300 milliards de variations.

- De ce chiffre astronomique, deux fragments sont sortis du lot, chacun faisant partie d'une molécule nommée « GDP-L-fucose synthase », une enzyme importante dans le maintien du métabolisme.

Pour vérifier à quel point leur « aiguille » était reconnue par les globules blancs de patients malades, les chercheurs ont isolé les cellules immunitaires de 31 personnes atteintes de sclérose en plaques. De ce nombre, 12 possédaient des cellules qui reconnaissaient et attaquaient l'antigène.

De plus, l'enzyme observée a un « frère jumeau » produit par certaines bactéries souvent présentes dans le système digestif de personnes atteintes de sclérose en plaques.

En répétant leurs tests, les chercheurs ont montré que le système immunitaire du tiers des personnes testées réagissait tout autant à la version bactérienne, ce qui ajoute du poids à l'hypothèse selon laquelle certaines bactéries pourraient contribuer au développement de la maladie

Bien qu'il s'agisse, dans l'ensemble, d'une cible présente chez moins de 50 % des patients, la réaction montre tout de même qu'il s'agit d'un antigène important qui pourrait être à l'origine de l'erreur du système immunitaire chez une proportion importante de malades.

Les chercheurs croient que leur découverte pourrait aider à développer des thérapies permettant de rendre le système immunitaire tolérant, un peu à la manière d'une désensibilisation à un allergène, mais dans une version beaucoup plus complexe. Ils espèrent tester cette méthode au cours des prochaines années.

À lire aussi :

[Des chercheurs canadiens découvrent le premier gène associé à la sclérose en plaques \(/nouvelle/785849/gene-sclerose-plaques-heredite-nr1h3-universite-colombie-britannique\)](#)

[Sclérose en plaques : un nouveau médicament pour ralentir les symptômes \(/premiere/emissions/les-annees-lumiere/segments/reportage/14063/sclerose-en-plaques-nouveau-medicament-symptomes\)](#)

[Sclérose en plaques : des travaux porteurs d'espoir \(/nouvelle/1107176/recherche-medecine-sclerose-plaques-systeme-nerveux-manitoba-soheila-karimi\)](#)

Sclérose en plaques : une nouvelle protéine pourrait servir de base à un traitement

Par Camille Gaubert le 15.10.2018

Banale et abondante dans le cerveau, une protéine encore jamais soupçonnée a été identifiée par des chercheurs comme un des déclencheurs de la sclérose en plaques.

"*Cachée au grand jour*", une molécule longtemps recherchée pour son implication dans la sclérose en plaques a été identifiée par une équipe de chercheurs suisses. Il s'agit en réalité d'une -apparemment - banale protéine de l'organisme activant à tort le système immunitaire des malades et conduisant à l'altération de leurs fibres nerveuses. Ces travaux ont été publiés dans la revue *Sciences Translational Medicine*.

La sclérose en plaques, maladie qui met les cellules nerveuses à nu

La sclérose en plaques (SEP) concerne 90.000 à 100.000 personnes en France. C'est une maladie auto-immune, ce qui signifie que le système immunitaire des malades s'attaque à leur propre organisme. En l'occurrence, il endommage le revêtement protecteur autour des cellules nerveuses, constitué de myéline (une membrane biologique de protéines et de corps gras). Pour cette raison, les efforts de recherche visant à trouver la ou les molécules qui activent précisément le système immunitaire, aussi appelés autoantigènes, se sont jusqu'ici concentrés sur la myéline. Cependant, la réalité pourrait être plus complexe et impliquer plusieurs déclencheurs de cette réponse immunitaire anormale. Les auteurs de la publication suisse parlent ainsi de "*réactivité croisée*" entre les autoantigènes et des fragments de protéines provenant d'agents pathogènes ou du microbiote intestinal comme déclencheurs potentiels de la réaction auto-immune dans la SEP.

Ils ont donc décidé d'aller plus loin que les protéines de la myéline, pour identifier ces autoantigènes et fragments protéiques. Pour cela, ils ont utilisé des cellules immunitaires connues sous le nom de lymphocytes T provenant d'un patient décédé atteint de SEP. Afin de déterminer quels fragments de protéines stimulaient les lymphocytes T du patient, les chercheurs ont donc testé 200 mélanges de fragments contenant chacun 300 milliards de variantes. Mis en présence des lymphocytes T, ils ont permis de révéler quelles protéines les faisait réagir.

POSITIONAL SCANNING LIBRARY. Cette grande quantité de possibilités a été rendue possible par la technique dite de la "positional scanning library" (en français "bibliothèque scannant selon la position"). Une protéine est en effet constituée d'un enchaînement de molécules appelées "acides aminés", au nombre d'une vingtaine. C'est leur séquence qui va définir la protéine. La technique du positional scanning library permet de générer des millions de séquences dans lesquelles un acide aminé précis est remplacé par tous les autres, un à la fois. Cela permet une investigation large et méthodique.

La GDP-L-fucose synthase, une protéine très banale... Sauf dans la SEP

De façon surprenante, les deux fragments ayant le plus fort effet sur les lymphocytes T se sont révélés faire partie d'une enzyme humaine très banale... La guanosine diphosphate-L-fucose synthase (GDP-L-fucose synthase). Cette protéine aide en effet les cellules à remodeler les sucres impliqués dans l'ensemble du fonctionnement de notre organisme, de la mémorisation à la détermination de notre groupe sanguin. Bien qu'elle soit répandue dans le cerveau, la GDP-L-fucose synthase "*n'a jamais été candidate par le passé*" comme un déclencheur de la SEP, observe le neuroimmunologiste Reinhard Hohlfeld de l'Université Ludwig Maximilians de Munich dans un communiqué paru dans *Science*.

Ce résultat a ensuite été vérifié sur les lymphocytes T de 31 patients souffrant de sclérose en plaques ou manifestant des symptômes précoces de la maladie : 12 d'entre eux ont fortement répondu à la GDP-L-fucose synthase, d'après un autre article de *Science Translational Medicine*. De plus, les lymphocytes T de quatre des huit patients testés ont également répondu à une version bactérienne de l'enzyme, confirmant ainsi l'idée récemment avancée selon laquelle les bactéries intestinales pourraient contribuer à déclencher la maladie.

"L'angle du microbiote intestinal est un peu exagéré" tempère cependant l'immunologiste Ashutosh Mangalam de l'Université de l'Iowa à Iowa City dans le communiqué. En effet, *"certaines des bactéries qui produisent l'enzyme sont moins abondantes chez les patients atteints de SEP que chez les personnes en bonne santé"*. L'étude est cependant jugée *"très bien faite"* et utilisant une *"technique très sophistiquée"*, d'après le neuroimmunologue Howard Weiner du Brigham and Women's Hospital de Boston.

Vers un traitement plus fin de la sclérose en plaques

Si d'autres travaux confirment que la GDP-L-fucose synthase s'avère être l'un des auto-antigènes de la SEP, les chercheurs envisagent de désensibiliser l'organisme des malades à la manière des injections anti-allergènes. Ainsi, son administration pourrait atténuer les symptômes tels que l'engourdissement et la faiblesse musculaire, selon Mireia Sospedra, chercheuse impliquée dans ces travaux, dans un communiqué. Ses collègues et elles envisagent ainsi de commencer à tester cette stratégie auprès des patients atteints de SEP l'année prochaine. L'avantage de cette approche est qu'elle *"cible spécifiquement les cellules immunitaires autoréactives pathologiques"*, explique Mireia Sospedra, c'est-à-dire uniquement les cellules immunitaires qui posent problème. Cette approche diffère donc radicalement des autres traitements actuellement disponibles, qui étranglent l'ensemble du système immunitaire. Bien que ces traitements réussissent souvent à enrayer la progression de la maladie, ils affaiblissent également le système immunitaire et peuvent donc entraîner de graves effets secondaires.