

SCLÉROSE en PLAQUES : Le rôle clé du cholestérol dans la régénération de la myéline



La dégradation des gaines de myéline est la caractéristique majeure de certains troubles neurologiques (maladies démyélinisantes) dont la sclérose en plaques (SEP). Et le cholestérol est un composant indispensable des gaines de myéline. Il est donc crucial de comprendre le rôle joué par le cholestérol : en temps normal, le cholestérol des gaines de myéline est soit recyclé à partir de la myéline endommagée, soit produit à nouveau localement.

Ces travaux d'une équipe de l'Institut Max Planck de Göttingen, révèlent qu'en cas de maladie chronique, et contrairement aux dommages aigus, pratiquement aucun cholestérol n'est recyclé. C'est donc la production de nouveau cholestérol qui détermine l'efficacité de la réparation de la myéline. Cette découverte, présentée dans les Cell Reports, a des implications majeures pour le succès thérapeutique des troubles de la myéline tels que la SEP.

De manière inattendue, non seulement les cellules nerveuses produisent elles-mêmes la « nouvelle » myéline, mais elles peuvent aussi contribuer à sa régénération. Cependant, c'est bien la synthèse du cholestérol dans les cellules nerveuses qui assure et permet la reconstitution de nouvelles cellules formatrices de myéline.

A long terme, le cholestérol vient à manquer

Ce rôle clé du cholestérol est décrypté et mieux compris :

- lorsque des lésions se développent dans des troubles de la myéline tels que la SEP, la myéline, une couche isolante riche en cholestérol et en lipides située autour des fibres nerveuses est détruite ;
- afin d'éviter des dommages permanents, les fibres nerveuses désormais démyélinisées doivent être protégées le plus rapidement possible par de la myéline nouvellement régénérée ;
- dans la phase aiguë de la maladie, la myéline défectueuse est abondante. Le cholestérol est absorbé à partir de la myéline défectueuse par les phagocytes et retraité et mis à la disposition des cellules formant la myéline. Ce processus de réparation se déroule souvent rapidement et en douceur chez les patients plus jeunes.
- dans la forme chronique et avec la durée de la maladie, ce processus critique de réparation de la myéline perd de son efficacité. Les phagocytes du cerveau participent de moins en moins au recyclage du cholestérol. La dégradation chronique et répétée des gaines de myéline finit par laisser les fibres nerveuses définitivement démyélinisées.

Ainsi, le cholestérol se fait rare dans les lésions chroniques : c'est la première découverte de ces scientifiques qui « *soupçonnaient que dans l'environnement pauvre en cholestérol des lésions chroniques, la production de ce lipide important ne devienne capitale* ».

Le cholestérol des cellules nerveuses favorise la régénération des cellules productrices de myéline : lorsque les chercheurs examinent des neurones de souris modèles d'anomalies de la myéline, ils constatent que les neurones couvrent normalement la majorité de leur demande en cholestérol par l'absorption de lipoprotéines riches en lipides. Ainsi,

- lorsque les scientifiques inactivent génétiquement la synthèse du cholestérol dans les neurones et dans les cellules productrices de myéline (oligodendrocytes) de souris, la régénération des gaines de myéline s'avère considérablement ralentie,
- lorsque les scientifiques traitent ces souris modèles avec un régime enrichi en cholestérol, ils observent un effet positif similaire sur ces cellules progénitrices avec une production supplémentaire de cholestérol. Ce mécanisme s'avère d'ailleurs favorable à toutes les autres cellules des lésions chroniques, qui ont considérablement réduit leur propre production de cholestérol;

- finalement, la disponibilité et la gestion du cholestérol et d'autres lipides contribuent finalement considérablement à l'efficacité de la régénération de la myéline. D'où ce nouvel axe de recherche et cette nouvelle promesse :

« Le défi sera donc de développer de nouvelles thérapies capables de traiter les lésions chroniques en ciblant la production de cholestérol ».

Source: Cell Reports October 26, 2021 DOI: 10.1016/j.celrep.2021.109889 [Neuronal cholesterol synthesis is essential for repair of chronically demyelinated lesions in mice.](#)

Plus sur la [Sclérose en plaques](#) sur [Neuro Blog](#)