

Sclérose en plaques : objectif régénération !

Pourquoi la sclérose en plaques progresse-t-elle plus rapidement chez certains patients que chez d'autres ? Pourquoi certains patients atteints de SEP arrivent-ils à réparer les lésions de démyélinisation qui apparaissent au cours de la maladie et d'autres non ? Une étude récente, publiée dans *Brain*, a mis en évidence un rôle majeur des lymphocytes T dans le processus de régénération de la myéline et ouvert la voie à de nouvelles stratégies de traitement basées sur ces cellules. Violetta Zujovic (INSERM), Isabelle Rebeix (INSERM) et Bertrand Fontaine (AP-HP, UPMC), tous les 3 chercheurs à l'Institut du cerveau et de la moelle épinière.

La sclérose en plaques (SEP) est une maladie inflammatoire du système nerveux central entraînant une destruction progressive de la gaine de myéline entourant les neurones, indispensable à leur protection et à la transmission de l'influx nerveux. La capacité à réparer la myéline efficacement, est un facteur clef pour contrer la progression de la maladie. Comprendre pourquoi et comment la maladie évolue plus ou moins vite chez certains patients est essentiel.

Des études antérieures ont montré que chez certains patients, lorsqu'une lésion apparaît elle est immédiatement réparée alors que chez d'autres patients elle ne se répare jamais. Les lymphocytes T étant les principaux acteurs de l'inflammation qui détruisent la myéline, comme s'il s'agissait d'un élément étranger, les chercheurs ont émis l'hypothèse d'un rôle de ces cellules dans le succès ou l'échec du processus de remyélinisation.

Pour mieux comprendre leur mode d'action, les chercheurs de l'Inserm ont greffé des lymphocytes T de donneurs sains ou de patients atteints de SEP dans des lésions démyélinisées de moelle épinière de souris. Grâce à ce nouveau modèle, ils ont montré que les cellules souches/précurseurs, capables de réparer, étaient recrutées dans les lésions, mais ne se différenciaient pas en cellules réparatrices de myéline. Ils ont mis en évidence que l'action des lymphocytes T se faisait par l'intermédiaire de cellules coordinatrices de la réparation : les macrophages et les cellules microgliales.

Dans le cas des patients à forte capacité de remyélinisation, les lymphocytes T envoient les signaux appropriés pour activer la microglie sous une forme « réparatrice », entraînant le recrutement des cellules souches précurseurs à la lésion ainsi que leur différenciation en cellules myélinisantes. Dans le cas de patients à faible capacité de remyélinisation, les lymphocytes T ne permettent pas une activation appropriée de la microglie, affectant l'ensemble de la cascade de réparation.

En comparant les profils de sécrétion des lymphocytes T issus de patients à forte ou faible capacité de remyélinisation, les chercheurs ont mis en évidence 3 molécules associées à une bonne remyélinisation et 3 molécules associées à un défaut de réparation.

Parmi elles se trouve la molécule CCL19, associée à une faible capacité de remyélinisation. Les chercheurs ont émis l'hypothèse selon laquelle l'inactivation de cette molécule permettrait à la microglie et aux macrophages d'atteindre un état d'activation favorable à la réparation des lésions de sclérose en plaques.

Ces résultats pourraient orienter les recherches de traitements dans d'autres pathologies comme la sclérose latérale amyotrophique, la maladie d'Alzheimer et la maladie de Parkinson, la microglie étant également essentielle à la réparation des lésions qui les caractérisent.

"L'étude des lymphocytes T issus de patients présentant de fortes capacités de remyélinisation est une piste prometteuse pour développer de nouvelles stratégies de régénération de la myéline. Cette étude systématique pourrait constituer une aide au diagnostic et au traitement afin de pouvoir à terme, développer une médecine de précision adaptée à chaque patient" expliquent les auteurs de ces travaux.

A propos des chercheurs :

Violetta Zujovic, chercheur à l'ICM, spécialisé sur la SEP, travaille dans l'équipe "Approches moléculaires et cellulaires de la réparation myélinique", qui est basée sur deux responsables de projets Anne Baron-Van Evercooren et Brahim Nait Oumesmar. Leur intérêt commun est de comprendre les mécanismes cellulaires et moléculaires de la réparation des lésions de la myéline du système nerveux central (SNC), avec un intérêt particulier pour les cellules remyélinisantes.



Bertrand Fontaine est co-responsable de l'équipe Neurogénétique et physiologie, à l'ICM. Il est également vice-doyen pour la recherche à la faculté de médecine et coordinateur du centre de référence des canalopathies musculaires. Il est titulaire d'un doctorat et d'une thèse en neurosciences (1989). En 2010, il a été élu membre de l'American Neurological Association et a reçu le prix Gustave Rousseau de l'Académie des sciences.

L'équipe de Bertrand Fontaine et Sophie Nicole a trois objectifs : comprendre l'excitabilité neuromusculaire en étudiant les maladies monogéniques orphelines (syndromes myasthéniques congénitaux, canalopathies musculaires et troubles associés), faire avancer la connaissance de la pathophysiologie de la **sclérose en plaques** par l'étude des voies biologiques spécifiques et mieux comprendre l'accumulation amyloïde de la maladie d'Alzheimer via la modulation des récepteurs.

Isabelle Rebeix, ingénieur d'étude au sein de l'équipe de Bertrand Fontaine

**Pour toute demande d'informations complémentaire
ou de demande d'interview, veuillez contacter:**

Axelle de Chaillé

axelle.dechaille@icm-institute.org / 01.57.27.47.02 / 07.63.31.55.96

ou

Maÿlis Gilliot

maylis.gilliot@icm-institute.org / 01.57.27.40.22