



UNIVERSITÉ
DE GENÈVE

COMMUNIQUÉ DE PRESSE

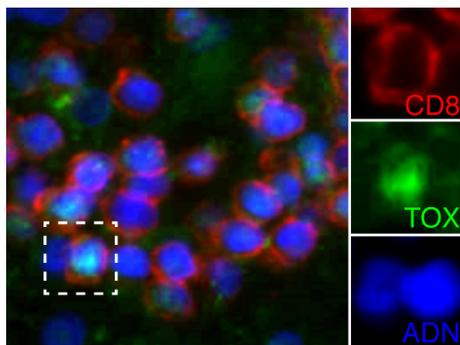
Genève | 9 mai 2018



Hôpitaux
Universitaires
Genève

Premier indice sur les causes de la sclérose en plaques

Des chercheurs de l'UNIGE ont identifié un facteur de liaison à l'ADN jouant un rôle dans le déclenchement de cette maladie auto-immune aux causes encore inconnues.



Dans une lésion de sclérose en plaques, un cluster de lymphocytes T CD8+ (rouge) dont certains expriment TOX (vert) dans le noyau (bleu).

Illustrations haute définition

ATTENTION: sous embargo jusqu'au 15 mai 2018, 17h heure locale

Touchant une personne sur 1000, la sclérose en plaques se manifeste par poussées en engendrant des troubles fonctionnels variables pouvant toucher la vision, la communication ainsi que les fonctions locomotrices. A ce jour, il n'existe toujours pas de remède contre la sclérose en plaques, les traitements actuels reposant principalement sur la prise en charge des symptômes, en favorisant notamment l'accélération des phases de rétablissement après une rechute et en réduisant la quantité et la gravité des rechutes. Des chercheurs de l'Université de Genève (UNIGE) et des Hôpitaux Universitaires de Genève (HUG) ont identifié un facteur de liaison à l'ADN nommé TOX, qui pourrait jouer un rôle dans le déclenchement de la sclérose en plaques. Ils ont observé que TOX annihile les défenses mises en place par le cerveau pour se protéger des réactions auto-immunes qui attaquent ses cellules, créant des dégâts irréversibles. Ces résultats, à lire dans la revue *Immunity*, ouvrent de nouvelles perspectives dans la compréhension et le traitement des maladies auto-immunes.

La sclérose en plaques conserve encore aujourd'hui son mystère. On sait qu'elle est provoquée par des facteurs génétiques, mais aussi par des facteurs environnementaux comme les infections ou encore le tabac. Mais on ignore encore pourquoi elle se déclenche dans certains cas et pas dans d'autres. «Nous avons alors décidé d'analyser les facteurs infectieux en étudiant les réactions auto-immunes provoquées par différents pathogènes, afin de tenter d'identifier un élément qui influencerait sur le développement de la sclérose en plaques en cas d'infection», explique Doron Merkler, professeur au Département de pathologie et immunologie de la Faculté de médecine de l'UNIGE et au Service de pathologie clinique aux HUG.

Pathogène viral vs pathogène bactérien

Les chercheurs de l'UNIGE ont sélectionné deux pathogènes distincts provoquant une réponse du système immunitaire, –l'un viral, l'autre bactérien–, qu'ils ont injecté à des souris saines. «Nous avons observé une réaction immunitaire quantitativement identique des lymphocytes nommés T CD8+, constate Nicolas Page, chercheur au Département de pathologie et d'immunologie de la Faculté de médecine de l'UNIGE. Pourtant, seule la souris infectée par le pathogène viral a développé la sclérose en plaques.»

A partir de ce résultat, ils ont analysé comment l'expression des gènes des cellules T CD8+ variait en fonction du pathogène utilisé pour les activer. Ceci leur a permis d'identifier TOX, un facteur de liaison de l'ADN exprimé uniquement dans les cellules activées par le patho-

gène viral. «Nous avons ainsi constaté que l'environnement inflammatoire influence la présence de TOX dans les lymphocytes T, et que celui-ci pourrait jouer un rôle dans le déclenchement de la maladie», ajoute Nicolas Page.

TOX ne recule devant aucune barrière

Les immunologistes ont ensuite validé le lien entre TOX et la sclérose en plaques en supprimant l'expression de ce facteur de liaison à l'ADN dans les lymphocytes T CD8+ de souris saines. «Et effectivement, bien que recevant le pathogène viral, les souris n'ont pas développé la maladie», s'enthousiasme Doron Merkler.

Quel est alors le rôle de TOX dans le déclenchement de la sclérose en plaques ? «Notre cerveau a une capacité de régénération limitée, explique Doron Merkler. C'est pourquoi il doit se protéger des réactions immunitaires du corps qui peuvent détruire ses cellules en voulant combattre le virus, créant des dégâts irréversibles. Le cerveau met alors en place des barrières qui bloquent le passage des lymphocytes T.» Or TOX, en modifiant l'expression de certains récepteurs de la surface des lymphocytes T CD8+ chargés de recevoir les signaux de blocage envoyés par le cerveau, permet justement à ces cellules de franchir les garde-fous et d'attaquer les cellules cérébrales, provoquant le déclenchement de la maladie.

Un pas vers une meilleure compréhension de la maladie

Suite à ces analyses, les chercheurs de l'UNIGE ont constaté que TOX était également exprimé dans les lymphocytes T présents dans les lésions de sclérose en plaques. «C'est un résultat encourageant pour la compréhension des causes de la maladie, mais il reste encore beaucoup de travail pour établir ce qui provoque véritablement la sclérose en plaques chez l'homme», confirme Nicolas Page. A présent, les chercheurs de l'UNIGE vont cibler le fonctionnement de TOX et son implication dans d'autres maladies auto-immunes ainsi que dans certains cancers.

UNIVERSITÉ DE GENÈVE
Service de communication
24 rue du Général-Dufour
CH-1211 Genève 4
Tél. +41 22 379 77 17
media@unige.ch
www.unige.ch

contact

Doron Merkler

Professeur associé au Département de pathologie et immunologie
Faculté de médecine
Médecin-adjoint agrégé au Service de pathologie clinique aux HUG
+41 22 372 49 43
Doron.Merkler@unige.ch

Nicolas Page

Maître-assistant au Département de pathologie et immunologie
Faculté de médecine
+41 22 372 49 66
Nicolas.Page@unige.ch

DOI: 10.1016/j.immuni.2018.04.005