

Fonds pour la recherche de la Société suisse SEP

Résumé du projet (langage accessible)

Titre du projet

ARNs extracellulaires pour le dépistage et la prévention du risque de LEMP chez les patients atteints de SEP traités par natalizumab

Responsable

Nom Maria Meira

E-mail m.meira@unibas.ch

Site Internet de votre institution (facultatif) <https://biomedizin.unibas.ch/home/>

Année du dépôt de la requête

2016

Récapitulatif

La leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) est une affection subaiguë démyélinisante du système nerveux central causée par la réactivation du polyomavirus JC survenant habituellement dans un contexte d'immunodépression profonde. Cette infection opportuniste rare connaît un regain d'intérêt depuis son apparition chez des patients atteints de sclérose en plaques (SEP) traités par natalizumab, un anticorps monoclonal anti-alpha4-intégrine, qui empêche la migration des lymphocytes à travers la barrière hémato-encéphalique. Les facteurs qui conduisent à la réactivation du virus ne sont pas entièrement élucidés. La présence d'anticorps antiviral JC, une durée de traitement supérieure à 2 ans et l'utilisation préalable d'immunosuppresseurs sont des facteurs de risque reconnus de survenue de LEMP sous natalizumab qui sont pris en compte dans un algorithme de prescription médicale conçu pour minimiser le risque. De nouveaux paramètres tels l'index reflétant le titre d'anticorps anti-JC virus ou encore l'expression de CD62L sont à l'étude. Néanmoins, face à la gravité de cette affection, et le bénéfice de cette monothérapie utilisée comme traitement de fond des formes très actives de SEP récurrente-rémittente, il y a un besoin crucial de nouveaux potentiels biomarqueurs permettant une meilleure stratification des patients à risque.

Nous avons récemment mis en évidence une dérégulation de l'expression des facteurs POU2AF1/Spi-B intervenant dans l'activation du virus JC ainsi que de leurs potentiels régulateurs miR-126 et miR-10b chez des patients qui ont développé une LEMP sous traitement de SEP par natalizumab (Meira et al., *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2016, sous presse). Dans le projet proposé, notre objectif est d'établir de nouveaux indicateurs de dépistage et de prévention du risque de LEMP chez les patients traités par natalizumab par le biais d'une analyse des modifications de l'expression de gènes dans le sang. De nouvelles avancées scientifiques permettant d'améliorer la prévention du risque seraient d'une pertinence clinique majeure pour le suivi quotidien des patients traités. Ce projet permettra également d'apporter de nouvelles données relatives à la régulation des gènes et au mécanisme moléculaire d'activation du virus JC induits par le traitement par natalizumab.

Publications en lien avec votre projet

Meira M, Sievers C, Hoffmann F, Haghikia A, Rasenack M, Décard B, Kuhle J, Derfuss T, Kappos L, Lindberg RL. Natalizumab induced-POU2AF1/Spi-B up-regulation: a possible route for PML development. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2016, *in press*.

Meira M, Sievers C, Hoffmann F, Derfuss T, Kuhle J, Kappos L, Lindberg RL. MiR-126, a novel route for Natalizumab action? *Mult Scler*, 2014 Sep;20(10):1363-70.