

Auto-anticorps anti-MOG et maladies inflammatoires démyélinisantes du système nerveux central

Thierry Vincent ^{a,*}, Pascale Chrétien ^b

1. Introduction

La Myéline Oligodendrocyte Glycoprotéine (MOG) est une protéine de la superfamille des immunoglobulines exprimée exclusivement dans le système nerveux central (SNC) [1]. Elle représente moins de 0.05 % des protéines totales de la myéline mais son expression préférentielle au niveau de la face externe de la gaine de myéline la rend accessible aux mécanismes effecteurs du système immunitaire ce qui en fait un candidat de choix comme cible antigénique dans les maladies démyélinisantes du SNC [2]. Les peptides de la MOG sont à ce titre très utilisés pour déclencher l'encéphalite auto-immune expérimentale (EAE), le modèle animal de la sclérose en plaques (SEP).

L'implication des anticorps anti-MOG dans la physiopathologie et le diagnostic des maladies démyélinisantes du SNC remonte à plusieurs décennies [3, 4]. Cependant, les résultats ont longtemps été très discordants d'une étude à l'autre en fonction des techniques de détection utilisées [5]. Il est maintenant admis que seuls les anticorps reconnaissant la protéine native sont biologiquement et cliniquement pertinents ce qui impose une grande vigilance dans le choix des méthodes d'analyse [6]. Le développement de tests cellulaires utilisant des cellules humaines transformées exprimant à leur surface la protéine dans sa conformation native et correctement glycosylée a permis de préciser les phénotypes cliniques associés à la présence des anticorps anti-MOG et d'évaluer l'intérêt de ces anticorps dans la prise en charge des patients [7, 8].

a Laboratoire d'Immunologie

Hôpital Saint-Éloi
CHU de Montpellier
80 Avenue Augustin Fliche
34295 Montpellier, Cedex 5
France

b Département d'Immunologie

CHU Bicêtre
94270 Kremlin Bicêtre
France

* Correspondance

t-vincent@chu-montpellier.fr

2. Structure de la MOG

La MOG est une glycoprotéine de 218 acides aminés (28kDa), membre de la superfamille des immunoglobulines et présente à la surface externe des gaines de myéline du SNC [1-10]. Elle est très conservée chez les mammifères avec 90 % d'homologie entre les protéines humaines et de rat. Chez l'homme le gène est situé sur le chromosome 6p21.3-p22. La MOG existe chez l'homme sous 9 isoformes résultant de phénomènes d'épissage alternatif de l'ARN messager [11, 12]. L'étude par cristallographie a révélé une structure secondaire en hélice par repliement de la molécule (3 des 4 boucles étant en partie distales). Le domaine « Immunoglobuline like » est extra cellulaire permettant un accès facile aux autoanticorps [13]. La partie hydrophobe de la MOG correspond au domaine transmembranaire. Son rôle physiologique précis reste encore inconnu même si elle est probablement impliquée dans des phénomènes d'adhérence.

3. Méthodes de détection des anticorps anti-MOG

La mise en évidence des anticorps anti-MOG a longtemps été un sujet de controverse [5]. Deux grandes catégories de méthodes ont été utilisées pour leur mise en évidence avec des résultats contradictoires selon les publications. La première catégorie de techniques correspond aux tests ELISA et de western blot; la deuxième correspond aux tests cellulaires. La différence fondamentale vient du fait que l'ELISA et le western blot utilisent une protéine linéarisée ou dénaturée alors que les tests cellulaires emploient une protéine native exprimée dans des cellules de mammifères.

3.1. Les techniques ELISA ou de Western Blot

Les premières études ont été réalisées à l'aide du domaine extracellulaire (partie immunoglobuline-like) de la protéine ou à l'aide de peptides linéaires synthétiques obtenus dans *E. Coli*. Ces préparations antigéniques ont été utilisées soit en ELISA soit en western blot mais les résultats obtenus différaient d'une étude à l'autre [7]. Ainsi, la présence de ces autoanticorps pouvait être associée ou non à la sclérose en plaque. De plus la corrélation entre les techniques de Western Blot et d'ELISA était mauvaise ainsi que la reproductibilité des résultats. Ces discordances entre les études peuvent

s'expliquer par des préparations antigéniques différentes, par l'hétérogénéité des groupes de patients étudiés ainsi que par l'emploi de peptides recombinants du domaine extracellulaire de la MOG obtenus dans *E. Coli* ne contenant pas certaines modifications post-traductionnelles comme les glycosylations. De plus, les techniques immunoenzymatiques de type ELISA donnent de fausses positivité dues à des fixations non spécifiques [8]. Enfin, les résultats d'études menées sur des modèles animaux ont démontré l'importance des anticorps conformationnels dans les pathologies démyélinisantes, anticorps qui ne peuvent être correctement identifiés que par des techniques utilisant la protéine native [6-15].

3.2. Les méthodes cellulaires

Dans un deuxième temps, des tests basés sur l'emploi de cellules de mammifères transformées (transfectées ou transduites) pour exprimer la MOG ont été utilisés. Ainsi, la protéine humaine native, exprimée à la surface des cellules est mise en contact avec le sérum des patients puis, après lavages, avec un conjugué anti-IgG humaine marqué. La lecture peut se faire soit en microscopie sur cellules vivantes ou fixées ou bien par cytométrie en flux. Les anticorps conformationnels ainsi identifiés sont considérés comme plus pertinents pour le diagnostic de syndromes démyélinisants [7, 8].

Certains auteurs ont utilisé pour la transfection le gène codant pour une protéine MOG tronquée au niveau C terminal mais la sensibilité de la technique est apparue réduite par rapport à l'utilisation de la protéine entière [16]. L'anticorps secondaire se révèle être également important : l'emploi d'une anti-IgG1 semble préférable à une anti-IgG à cause de possibles réactions croisées entre IgG et IgM, mais ces travaux non pas été confirmés par d'autres équipes [7].

4. Rôle pathogène des anticorps anti-MOG

Chez l'animal, dans le modèle de l'EAE, les lésions sont essentiellement liées aux lymphocytes T encéphalitogéniques. Les anticorps anti-MOG sont présents mais ils sont insuffisants pour transférer la maladie d'un animal malade à un animal sain. L'injection d'anticorps anti-MOG est cependant capable d'aggraver une EAE préexistante démontrant ainsi le pouvoir pathogène de ces anticorps et la synergie existant entre l'immunité cellulaire et humorale [9]. Il semble que l'inflammation induite par les lymphocytes T (Th1 et Th17) soit nécessaire pour augmenter la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique et ainsi permettre aux anticorps de pénétrer dans le SNC.

Plusieurs études ont clairement démontré chez l'Homme comme chez l'animal que seuls les anticorps reconnaissant certains épitopes conformationnels de la MOG sont capables d'induire une démyélinisation [6, 15]. À l'inverse, les anticorps reconnaissant des épitopes linéaires sont non pathogènes et non spécifiques de pathologies démyélinisantes.

Chez l'Homme, les anticorps reconnaissant les épitopes conformationnels de la MOG sont le plus souvent des IgG1 et sont donc capables d'activer le complément et d'initier des mécanismes de cytotoxicité cellulaires après liaison à des récepteurs du fragment Fc des immunoglobulines [17-19].

La MOG étant exclusivement exprimée par les oligodendrocytes, il s'agit donc d'une toxicité directe sur les cellules responsables de la myélinisation des axones dans le système nerveux central.

5. Phénotypes cliniques associés aux anticorps anti-MOG

Les premières études ont essentiellement porté sur des cohortes de patients adultes atteints de maladies démyélinisantes avec des résultats souvent contradictoires [3, 20]. L'utilisation de techniques permettant d'identifier spécifiquement les anticorps reconnaissant les épitopes conformationnels ont par la suite clairement démontré que les anticorps anti-MOG sont en réalité le plus souvent observés chez l'enfant et finalement sont rares chez l'adulte [8, 17].

5.1. Chez l'enfant

Selon les études, les anticorps anti-MOG sont retrouvés chez 15 à 44 % des enfants présentant une pathologie inflammatoire démyélinisante du SNC, le plus souvent lors d'une encéphalomyélite aiguë disséminée (ADEM), plus rarement lors d'un événement cliniquement isolé (*Clinically isolated syndrome* - CIS) ou d'une SEP à début pédiatrique [17, 18, 21]. Ces anticorps sont très spécifiques des atteintes inflammatoires démyélinisantes du SNC et ne sont qu'exceptionnellement présents chez les enfants présentant une autre pathologie du SNC ou chez le sujet sain [17, 18]. La prévalence des anticorps est d'autant plus élevée que les signes cliniques ont débuté précocement : 38,7 % pour un début avant 10 ans contre 14,7 % lorsque les premiers signes sont apparus entre 10 et 18 ans [17]. De même, plus l'enfant est jeune plus le titre des anticorps anti-MOG a tendance à être élevé [18]. En revanche, il n'y a pas de différence entre les titres d'anticorps observés au cours d'une ADEM ou d'un CIS. Les anticorps anti-MOG sont transitoires au cours d'une ADEM alors qu'ils sont persistants lors d'une SEP [22]. Cependant, compte tenu de la faible prévalence des anticorps anti-MOG au cours de la SEP, la présence d'anticorps anti-MOG chez un enfant présentant un événement démyélinisant serait un argument en défaveur d'un risque d'évolution vers une SEP [23, 24].

5.2. Chez l'adulte

D'une manière générale, les anticorps anti-MOG sont beaucoup plus rarement retrouvés chez l'adulte que chez l'enfant, en particulier au cours de la SEP avec une prévalence qui varie selon les études de 0 % à 9 % chez l'adulte [8]. Plus intéressant, les anticorps anti-MOG peuvent être présents chez 5 à 10 % des patients atteints d'une neuromyérite optique (NMO) ou d'une pathologie apparentée comme une myélite transverse longitudinalement extensive (LETM) ou une névrite optique (NO) récidivante, en particulier les formes sans anticorps anti-aquaporine-4 (AQP4). Au cours de ces pathologies, les anticorps anti-MOG et anti-AQP4 ont en effet la particularité d'être mutuellement exclusifs. Selon les études, les anticorps anti-MOG sont retrouvés chez environ 20 % des NMO sans anti-AQP4 [19, 25]. En fonction de la positivité des anticorps anti-MOG ou anti-AQP4, on peut ainsi distinguer deux types de NMO au

phénotype et au pronostic sensiblement différents [25]. Comparées aux formes en général sévères présentant des anticorps anti-AQP4, les formes associées aux anti-MOG sont caractérisées par un plus jeune âge de début, une prédominance féminine moins marquée, une moindre sévérité, un phénotype plus restreint touchant plus souvent le nerf optique que la moelle épinière (mais avec des NO volontiers bilatérales), des poussées moins fréquentes et une meilleure récupération fonctionnelle [25]. Il ne semble pas y avoir de corrélation entre l'évolution du titre des anticorps et l'activité de la maladie [26].

Dans les deux cas il s'agit d'IgG1 agissant par activation du complément et/ou cytotoxicité cellulaire dépendant des anticorps (ADCC) mais la cellule cible est différente. Les anticorps anti-AQP4 induisent une lésion primitive de l'astrocyte (astrocytopathie) et secondairement de l'oligodendrocyte alors que les anticorps anti-MOG ciblent directement l'oligodendrocyte. Il n'est donc pas surprenant que les phénotypes associés à ces deux anticorps soient également différents. Peut-être conviendra-t-il à l'avenir de considérer les pathologies associées aux anticorps

anti-MOG et aux anti-AQP4 comme deux entités cliniques distinctes et de sortir les atteintes associées aux anti-MOG des pathologies du spectre de la NMO [27]. Nous parlerons alors de « MOG antibody-associated demyelination » [7].

6. Conclusion

Les auto-anticorps dirigés contre la protéine MOG native sont très spécifiques (96-100 %) des pathologies inflammatoires démyélinisantes du SNC mais leur faible sensibilité (entre 3 % et 46 % selon l'âge des patients) ne permet pas de discriminer efficacement les patients des contrôles [8]. Ils sont beaucoup plus fréquents chez l'enfant en particulier au cours des encéphalomyélites aiguës disséminées (ADEM). Chez l'adulte ils sont essentiellement retrouvés chez les patients présentant une pathologie du spectre NMO sans anticorps anti-AQP4 où ils sont associés à un pronostic moins péjoratif que les formes avec anticorps anti-AQP4.

Déclaration d'intérêts: les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

Références

- [1] Gardinier MV, Amiguet P, Linington C, et al., Myelin/oligodendrocyte glycoprotein is a unique member of the immunoglobulin superfamily. *J Neurosci Res* 1992; 33(1):177-87.
- [2] Brunner C, Lassmann H, Waehndt TV, et al., Differential ultrastructural localization of myelin basic protein, myelin/oligodendroglial glycoprotein, and 2',3'-cyclic nucleotide 3'-phosphodiesterase in the CNS of adult rats. *J Neurochem* 1989; 52(1):296-304.
- [3] Berger T, Rubner P, Schautzer F, et al., Antimyelin antibodies as a predictor of clinically definite multiple sclerosis after a first demyelinating event. *N Engl J Med* 2003; 349(2):139-45.
- [4] Linington C, Lassmann H, Antibody responses in chronic relapsing experimental allergic encephalomyelitis: correlation of serum demyelinating activity with antibody titre to the myelin/oligodendrocyte glycoprotein (MOG). *J Neuroimmunol* 1987; 17(1):61-9.
- [5] Polman CH, Killestein J, Anti-myelin antibodies in multiple sclerosis: clinically useful? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77(6):712.
- [6] Zhou D, Srivastava R, Nessler S, et al., Identification of a pathogenic antibody response to native myelin oligodendrocyte glycoprotein in multiple sclerosis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006; 103(50):19057-62.
- [7] Ramanathan S, Dale RCB, Brilot F, Anti-MOG antibody: The history, clinical phenotype, and pathogenicity of a serum biomarker for demyelination. *Autoimmun Rev* 2015.
- [8] Reindl M, Di Pauli F, Rostasy K, et al., The spectrum of MOG autoantibody-associated demyelinating diseases. *Nat Rev Neurol* 2013; 9(8):455-61.
- [9] Linington C, Bradl M, Lassmann H, et al., Augmentation of demyelination in rat acute allergic encephalomyelitis by circulating mouse monoclonal antibodies directed against a myelin/oligodendrocyte glycoprotein. *Am J Pathol* 1988; 130(3):443-54.
- [10] Pham-Dinh D, Mattei MG, Nussbaum JL, et al., Myelin/oligodendrocyte glycoprotein is a member of a subset of the immunoglobulin superfamily encoded within the major histocompatibility complex. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1993; 90(17):7990-4.
- [11] Berger T, Reindl M, Multiple sclerosis: disease biomarkers as indicated by pathophysiology. *J Neurol Sci* 2007; 259(1-2):21-6.
- [12] Boyle LH, Traherne JA, Plotnek G, et al., Splice variation in the cytoplasmic domains of myelin oligodendrocyte glycoprotein affects its cellular localisation and transport. *J Neurochem* 2007; 102(6):1853-62.
- [13] Clements CS, Reid HH, Beddoe T, et al., The crystal structure of myelin oligodendrocyte glycoprotein, a key autoantigen in multiple sclerosis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003; 100(19):11059-64.
- [14] Menge T, von Budingen HC, Lalive PH, et al., Relevant antibody subsets against MOG recognize conformational epitopes exclusively exposed in solid-phase ELISA. *Eur J Immunol* 2007; 37(11):3229-39.
- [15] Breithaupt C, Schafer B, Pellkofer H, et al., Demyelinating myelin oligodendrocyte glycoprotein-specific autoantibody response is focused on one dominant conformational epitope region in rodents. *J Immunol* 2008; 181(2):1255-63.
- [16] Waters P, Woodhall M, O'Connor KC, et al., MOG cell-based assay detects non-MS patients with inflammatory neurologic disease. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2015; 2(3):e89.
- [17] McLaughlin KA, Chitnis T, Newcombe J, et al., Age-dependent B cell autoimmunity to a myelin surface antigen in pediatric multiple sclerosis. *J Immunol* 2009; 183(6):4067-76.
- [18] Brilot F, Dale RC, Selter RC, et al., Antibodies to native myelin oligodendrocyte glycoprotein in children with inflammatory demyelinating central nervous system disease. *Ann Neurol* 2009; 66(6):833-42.
- [19] Mader S, Gredler V, Schanda K, et al., Complement activating antibodies to myelin oligodendrocyte glycoprotein in neuromyelitis optica and related disorders. *J Neuroinflammation* 2011; 8:184.
- [20] Lampasona V, Franciotta D, Furlan R, et al., Similar low frequency of anti-MOG IgG and IgM in MS patients and healthy subjects. *Neurology* 2004; 62(11):2092-4.
- [21] Di Pauli F, Mader S, Rostasy K, et al., Temporal dynamics of anti-MOG antibodies in CNS demyelinating diseases. *Clin Immunol* 2011; 138(3):247-54.
- [22] Probstel AK, Dornmair K, Bittner R, et al., Antibodies to MOG are transient in childhood acute disseminated encephalomyelitis. *Neurology* 2011; 77(6):580-8.
- [23] Hacoen Y, Absoud M, Deiva K, et al., Myelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies are associated with a non-MS course in children. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2015; 2(2):e81.
- [24] Ketelslegers IA, Van Pelt DE, Bryde S, et al., Anti-MOG antibodies plead against MS diagnosis in an Acquired Demyelinating Syndromes cohort. *Mult Scler* 2015; 21(12):1513-20.
- [25] Sato DK, Callegaro D, Lana-Peixoto MA, et al., Distinction between MOG antibody-positive and AQP4 antibody-positive NMO spectrum disorders. *Neurology* 2014; 82(6):474-81.
- [26] Hoffberger R, Sepulveda M, Armangue T, et al., Antibodies to MOG and AQP4 in adults with neuromyelitis optica and suspected limited forms of the disease. *Mult Scler* 2015; 21(7):866-74.
- [27] Zamvil SS, Slavin AJ, Does MOG Ig-positive AQP4-seronegative optospinal inflammatory disease justify a diagnosis of NMO spectrum disorder? *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2015; 2(1):e62.