

Rôle des chimiokines dans l'hyperplasie thymique associée à la Myasthénie

Coordinateurs: **Rozen Le Panse & Sonia Berrih-Aknin**

Acronyme: MG Chemokines

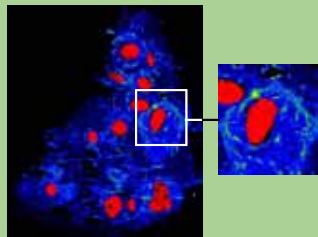
ANR-06-MRAR-001-01

Contexte

La Myasthénie est une maladie auto-immune majoritairement caractérisée par la présence d'auto-anticorps contre le récepteur à l'acétylcholine. Le thymus des patients est très fréquemment dit « hyperplasique », avec le développement anormal de centres germinatifs, structures contenant des lymphocytes B participant à la production des auto-anticorps anti-récepteur à l'acétylcholine (Figure 1).

Figure 1:

Coupe histologique de thymus myasthénique montrant la présence de centres germinatifs ectopiques (en rouge) entourés de vaisseaux endothéliaux à paroi haute (HEV) (en vert) (Berrih-Aknin *et al.* Ann. Neurol. 2009).



Objectif

Notre objectif était de comprendre pourquoi les malades présentent ces anomalies thymiques. Dans une étude sur puces à ADN, nous avons montré que l'expression de certaines chimiokines, molécules capables d'attirer les cellules, étaient augmentées dans les thymus des patients. Nous nous sommes donc focalisés sur ces chimiokines (CXCL13 et de CCL21) et avons cherché à comprendre quelles cellules les produisent, leur rôle dans la Myasthénie et les molécules capables de les réguler. Nous avons aussi œuvré à la construction de modèles animaux avec une expression thymique accrue de ces chimiokines afin d'obtenir un modèle animal proche de la Myasthénie humaine.

Résultats

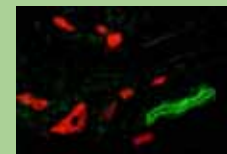
Nous avons démontré que dans le thymus des patients myasthéniques, **la surexpression de CXCL13 est due aux cellules épithéliales thymiques.**

Résultats (suite)

En parallèle, nous avons mis en évidence dans le thymus de malades le développement de vaisseaux sanguins (Figure 1): **vaisseaux lymphatiques surexprimant CCL21** (Figure 2) et vaisseaux endothéliaux à paroi haute (HEV) exprimant la chimiokine **SDF1/CXCL12**. Le rôle de cette chimiokine dans la myasthénie est en cours d'étude.

Figure 2:

Coupe histologique de thymus myasthénique montrant la présence de vaisseaux endothéliaux de type HEV (en rouge) et de vaisseaux lymphatiques exprimant CCL21 (en vert) (Berrih-Aknin *et al.* Ann. Neurol. 2009).



Nous avons ensuite montré que CXCL13 et CCL21 attirent les lymphocytes B naïfs; ce qui pourrait expliquer leur rôle dans l'hyperplasie thymique. Nous avons identifié **l'interféron de type I comme facteur régulateur de ces chimiokines**; une molécule dont l'expression est augmentée dans les thymus des patients.

Enfin, nous avons établi deux lignées de **souris transgéniques avec surexpression thymique de CXCL13**. Nos premiers résultats sont très encourageants car ils montrent une infiltration de lymphocytes B dans le thymus.

Conclusion- Perspectives

Nos recherches ont permis de mieux comprendre le rôle des chimiokines dans le développement de l'hyperplasie thymique dans la myasthénie. Les nouvelles souris transgéniques surexprimant CXCL13 vont nous permettre de développer un nouveau modèle animal de la myasthénie associé à une hyperplasie thymique qui mimera mieux la pathologie humaine. Ce nouveau modèle animal permettra ainsi d'explorer de nouvelles approches thérapeutiques afin de remplacer les traitements actuels tels que la thymectomie ou l'utilisation des glucocorticoïdes.

rozen.lepanse@upmc.fr

Rozen Le Panse
UMR - CNRS UMR7215/INSERM U974/UPMC UMR76/AIM
Thérapie des maladies du muscle strié
Groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière
105, boulevard de l'Hôpital - 75013 PARIS - FRANCE



Publications:

G. Cizeron-Clairac *et al.*, J. Neuroimmunol. 2008.
R. Le Panse *et al.*, Ann. N.Y. Acad. Sci., 2008.
S. Berrih-Aknin *et al.*, Ann. Neurol. 2009.
R. Le Panse *et al.*, Autoimmunity, 2010.