

Role moléculaire du HLA-B27 au cours de la spondylarthrite, du modèle animal à la pathologie humaine (¹ Institut Cochin, ² Université de Gand)

Contexte et objectifs

Les spondylarthrites (SPA) combinent inflammation ostéo-articulaire et manifestations extra-articulaires. Leur association au HLA-B27 est l'une des plus fortes qui existe entre CMH et maladies, mais son mécanisme reste inconnu. Les rats transgéniques pour le HLA-B27 développent une affection semblable aux SPA. Dans ce modèle, les lymphocytes T CD4+ sont pathogènes, contredisant les théories spécifiques d'antigène classiques, du "peptide arthritogène", et du "mimétisme moléculaire", qui demeurent non concluantes. Contrastant avec l'expansion de lymphocytes T CD4+, les cellules dendritiques (DCs) de rats HLA-B27 ont une capacité réduite à stimuler les lymphocytes T au repos, qui pourrait induire une rupture de tolérance. Nos objectifs sont d'élucider le mécanisme moléculaire responsable de l'anomalie fonctionnelle des DC de rat HLA-B27, de déterminer si de telles anomalies existent chez les patients, et d'identifier des cibles permettant de corriger l'anomalie fonctionnelle.



Résultats

Nous avons établi une corrélation entre la dysfonction des DC et le développement d'une SPA dans plusieurs lignées de rats Tg HLA-B27 et chez les patients.

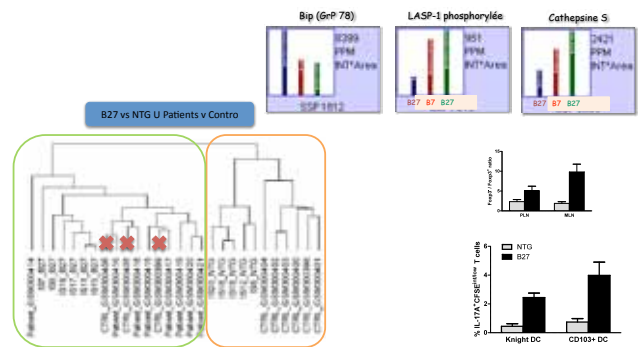
A l'échelon moléculaire, ce dysfonctionnement a été exploré par des études protéomiques et transcriptomiques. Les DC de rats Tg B27 ont une surexpression de chaperones impliqués dans l'apoptose des molécules du CMH de classe I pouvant témoigner d'un phénomène de stress du reticulum. Inversement, il existe une diminution de protéines du cytosquelette et de la voie du CMH de classe II, une augmentation de l'apoptose. Au niveau transcriptionnel, plusieurs voies différenciellement régulées sont observées : up-régulation de voies impliquant des "Pattern Recognition Receptor (PRR)" et down-régulation de la voie de l'Interféron gamma (IFN γ).

Chez les patients atteints de SPA, l'analyse transcriptomique des macrophages et/ou des DC différenciées *in vitro* confirme certains des résultats obtenus dans le modèle du rat Tg.

L'étude de la différenciation des lymphocytes T dans le modèle Tg HLA-B27 montre l'expansion des CD4+ ayant un profil Th1.

La différenciation des Th17 est préférentiellement induite au contact des DC de rat B27.

Toujours dans le modèle du rat HLA-B27, nous avons montré la présence de lymphocytes Treg fonctionnels en proportion similaire à celle observée chez les rats témoins.



Conclusions & Valorisation

Les DC de rats B27 ont des anomalies fonctionnelles, dominées par l'inhibition de la voie de l'IFN γ , dont les conséquences fonctionnelles sont multiples. Elles ont une altération du cytosquelette d'actine et une sensibilité accrue à l'apoptose. Elles orientent la différenciation des T CD4+ vers un profil Th17 pro-inflammatoire. Des anomalies similaires sont observées dans les DC et/ou macrophages dérivés de des patients atteints de SpA. L'exploration de ce déséquilibre majeur à l'intersection entre réponse immunitaire innée et adaptative permettra de comprendre les mécanismes de la maladie.

Dendritic cell functional defect correlates with spondyloarthritis phenotypes in HLA-B27/human beta-2-microglobulin transgenic rat lines. Fert I, Glatigny S, Satumira N, Dorris ML, Taugrog JD, Breban M. 2008. *Arthritis Rheum*. 58 :3425-9.

Dendritic cells from spondyloarthritis-prone HLA-B27 transgenic rat display altered cytoskeletal dynamics, MHC Class II expression, and viability. Dhaenens M, Fert I, Glatigny S, Haerincx S, Poulain C, Donnadieu E, Hacquard-Bouder C, André C, Elewaut D, Deforce D, Breban M. 2009. *Arthritis Rheum* 60:2622-32.

Proinflammatory T helper 17 cells are expanded and induced by dendritic cells in spondyloarthritis-prone HLA-B27 transgenic rat. Glatigny S, Fert I, Blaton MA, Lories R, Chiochia G, Breban M. *Arthritis Rheum En révision*.

Phenotypic, functional and transcriptomic analysis of monocyte-derived dendritic cells from SpA patients revealed their hypo-stimulatory capacity and specific molecular response to LPS compared to healthy controls. Breban M, Bonilla N, Badredine MO, Talpin A, Garchon HJ, Chiochia G. 2010. *Arthritis Rheum* 62:S829.

CONTACT :

maxime.breban@apr.aphp.fr

