

# Etude du rôle de TRIB1, un nouveau biomarqueur en transplantation

No de Projet : ANR-07-1215-0101- Année:2007

Coordinateur: Brouard Sophie

BIOLOGIE & SANTÉ 2011

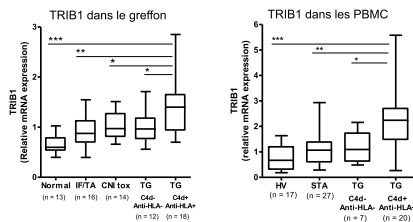


## Analyse de l'interaction entre TRIB1 et Foxp3 dans les lymphocytes T régulateurs

### Contexte

Malgré une diminution du nombre de rejet aigu et une survie du greffon plus longue, actuellement les immunosuppresseurs (IS) n'ont que peu d'influence sur le rejet de greffe à long-terme. Comprendre les mécanismes qui interviennent au cours de ce type de rejet tardif pourra permettre d'adapter les traitements afin d'augmenter la survie du greffon. De plus, pouvoir diagnostiquer précocement et de manière non invasive un rejet chronique humoral est un challenge majeur en transplantation. Dans cette optique, la découverte de nouveaux biomarqueurs spécifiques peu invasifs à partir du sang ou des urines serait idéale.

L'étude de données issues de puces à ADN réalisées par notre équipe mais aussi par des équipes internationales travaillant sur la transplantation rénale a permis d'isoler un gène qui semblerait être retrouvé chez les patients avec une dégradation tardive du greffon. Il s'agit du gène Tribbles homolog 1 (TRIB1), un homologue du gène Tribbles de la drosophile. D'après la littérature, il semblerait que TRIB1 inhibe la prolifération et la survie cellulaire. Au cours d'une étude préliminaire, nous avons montré que le taux d'ARNm de TRIB1 était augmenté dans le greffon et dans le sang de patients en rejet chronique humoral. Nous avons également montré que TRIB1 était surexprimé dans plusieurs sous-types cellulaires dont les lymphocytes T régulateurs (Treg).

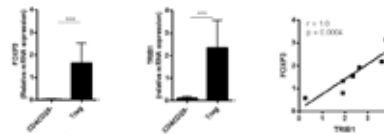


### Objectifs

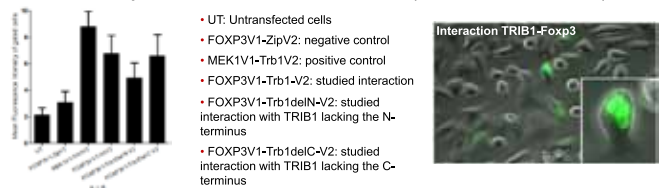
L'objectif majeur de cette étude est d'analyser le rôle de TRIB1 dans les Treg. Nous souhaitons étudier le lien entre TRIB1 et Foxp3. Nous souhaitons également analyser les capacités de régulation de TRIB1 dans les Treg par des tests de prolifération et de suppression à partir de Treg transfectés avec des siRNA ciblant TRIB1.

### Résultats

L'expression de TRIB1 et de Foxp3 est augmentée dans les Treg. L'expression de TRIB1 et de Foxp3 est corrélée dans les Treg.



Par la technique de Protein Complementation assay, nous avons montré que TRIB1 et Foxp3 interagissaient ensemble dans le noyau de cellules adhérentes (HEK 293 et HELA).



Par co-immunoprécipitation, nous avons montré que TRIB1 et Foxp3 interagissaient ensemble dans le noyau des Treg.

Co-IP with anti-Foxp3  
Co-IP with rabbit IgG

Immuno-Precipitation: Foxp3 (negative control: rabbit IgG)  
Immuno-Blotting: TRIB1

### Conclusions-Perspectives-Impacts

TRIB1 et Foxp3 interagissent ensemble dans le noyau des lymphocytes T régulateurs.

Le rôle de TRIB1 va ensuite être à déterminer dans les Treg en utilisant la technique de transfection avec des siRNA suivit de test de prolifération ou de suppression afin de voir si la fonction de ces cellules est modifiée.

### Publications-Valorisation

#### Article:

Tribbles-1 as a novel biomarker of chronic antibody-mediated rejection. Ashton-Chess J et al., J Am Soc Nephrol. 2008

#### Communications orales:

- 9th International Conference on New Trends in Immunosuppression and Immunotherapy (Genève le 5 février 2010): "Tribbles-1 is expressed by regulatory T cells and interacts with FOXP3"

- XXIII International Congress of The transplantation Society (Vancouver le 16 août 2010): "Tribbles-1 is expressed by regulatory T cells and interacts with Foxp3"

#### Poster:

American Transplant Congress 2010 (San Diego, le 2 mai 2010): "Tribbles-1 is expressed by regulatory T cells and interacts with Foxp3"

CONTACT : Sophie Brouard

Sophie.Brouard@univ-nantes.fr

