



Disponible en ligne sur  
**SciVerse ScienceDirect**  
[www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)

Elsevier Masson France  
**EM|consulte**  
[www.em-consulte.com](http://www.em-consulte.com)



## Editorial

# L'interféron alpha comme cible thérapeutique du lupus<sup>☆</sup>

### INFO ARTICLE

#### Mots clés :

Lupus  
 Interféron alpha

À l'heure des biothérapies et des anticorps monoclonaux à usage thérapeutique, l'interféron constitue une cible de première importance dans le domaine des maladies auto-immunes et du lupus systémique en particulier.

Au carrefour de l'immunité innée et de l'immunité adaptative, la famille des interférons de type I joue un rôle essentiel dans la défense anti-infectieuse (virus), antitumorale ainsi que dans l'angiogenèse [1], mais aussi dans le déclenchement et l'entretien de la maladie lupique et du syndrome de Sjögren. Mary Crow, dans un éditorial de la revue *Arthritis and Rheumatism*, daté de septembre 2003 [2] proposait, dès cette époque, que l'on s'intéresse à cette nouvelle cible thérapeutique dans la prise en charge du lupus systémique. Huit ans plus tard, les progrès ont été lents et prudents compte tenu des propriétés antivirales et antitumorales des interférons de type I, mais plusieurs molécules ont terminé les études de phase I et recrutent ou terminent les phases II. À côté des anticorps monoclonaux humains anti-interféron alpha, d'autres pistes sont en bonne voie, qu'il s'agisse de cibler le récepteur des interférons alpha ou de bloquer la voie des récepteurs TOLLs (TLR) sensibles aux ARNs ou ADNds (TLR-7 et TLR-9) : nous citerons parmi eux les analogues d'acides nucléiques et les inhibiteurs des tyrosines kinases des voies de transduction du signal des TLRs. Enfin, une piste originale est constituée par la vaccination avec un « kinoïde » afin de susciter la production d'auto anticorps neutralisant l'activité de l'IFN alpha endogène.

## 1. Pourquoi cibler l'interféron alpha ?

On sait, depuis 1979 [3], que le taux d'interféron alpha est augmenté dans le sérum des patients présentant un lupus actif. Cet interféron alpha augmenté est également retrouvé dans le LCR des lupus neurologiques. Comme toute cytokine, l'interféron alpha (13 molécules fonctionnelles différentes et au moins 17 gènes situés en 9p21) se fixe sur un récepteur de membrane, déclenchant

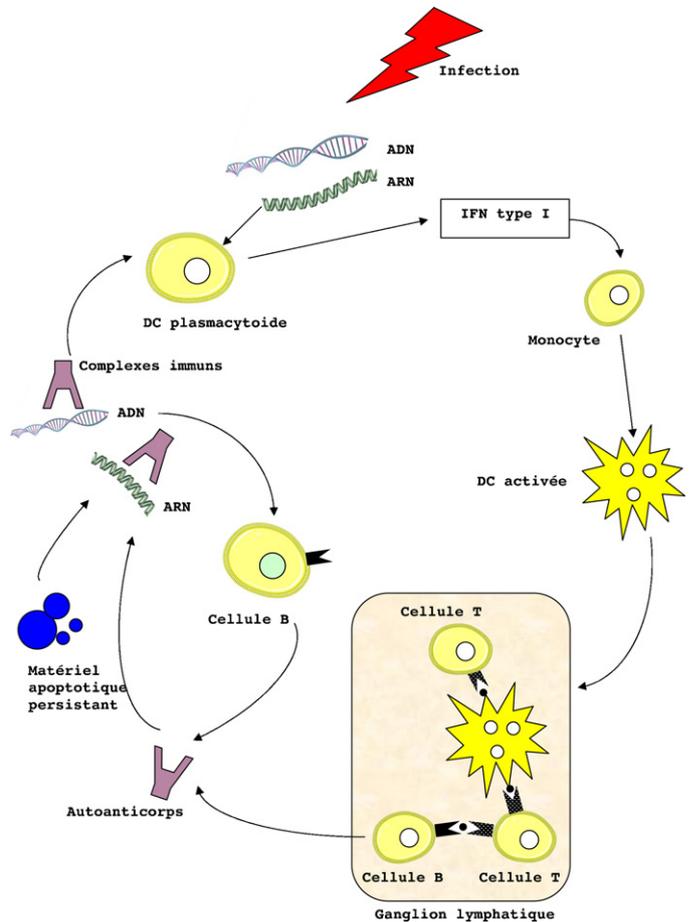
une voie de transduction du signal intracellulaire après phosphorylation des protéines STAT-1 et STAT-2 par les tyrosines kinases JAK-1 et TYK-2 [1]. Le complexe STAT-1/STAT-2 formé avec IRF-9 et nommé ISGF-3 va ensuite se fixer sur l'ADN sur le site ISRE (IFN stimulated response element) de la zone promotrice de gènes sensibles à l'action de l'IFN. Il s'ensuit, soit une activation, soit une inhibition de la transcription de ces différents gènes. Les produits épissés de ces transcrits, les ARN messagers, constituent la « signature interféron » qui peut être analysée par l'étude du transcriptome [4]. Nombre des gènes ainsi activés par l'IFN codent pour des protéines de la granulopoïèse [5]. Ainsi, au cours du lupus, il a été montré, dans des études transversales, que 50% des lupus adultes avaient une « signature interféron » et que ce chiffre montait à 80% ou plus pour les lupus pédiatriques récents. Une bonne corrélation globale a été démontrée entre « score interféron » des cellules du sang circulant et l'évolutivité de la maladie, appréciée sur le nombre de critères ACR de classification et les index SLEDAI et SLAM d'activité [4,6,7]. Parmi les gènes induits par l'IFN- $\alpha$ , certains codent pour diverses chimiokines, en particulier l'IP-10 (CXCL-10), MIP-3 $\beta$  (CCL-19) et MCP-1 (CCL-2). Le dosage de ces chimiokines dans le sang circulant ou dans les urines pourrait constituer une autre façon de mesurer l'activité du lupus et, en particulier, de l'atteinte rénale (biomarqueur de l'activité du lupus?) [8,9]. Les études longitudinales sont en cours pour confirmer l'utilité de ces biomarqueurs, plus simples à utiliser que la mesure des transcrits ARN [10].

Les raisons pour lesquelles l'interféron alpha est produit de façon excessive au cours du lupus sont à la fois de nature génétique et environnementale. Les études familiales chez les patients lupiques ont montré que la production élevée d'interféron de type I était retrouvée, non seulement chez les malades, mais également chez leurs apparentés du premier degré. Les études du génome entier (GWAS) ont montré qu'un certain nombre de variants alléliques rares étaient surreprésentés au cours du lupus systémique : on dénombre actuellement environ 25 gènes de susceptibilité (soit 10% environ du déterminisme génétique du lupus) dont les variants alléliques ciblés par la méthode des SNPs ont chacun un odd ratio de susceptibilité inférieur à 1,5 à l'exception du gène codant pour IRF-5 (IFN regulatory factor 5) dont le produit intervient dans la voie de transduction du signal des récepteurs TOLL (TLRs) et sans doute accessoirement de l'IFN alpha. Plusieurs des produits des gènes de susceptibilité du lupus interviennent dans l'immunité innée et notamment dans la régulation de la production d'IFN alpha : outre IRF-5, citons *signal transducer and activator of transcription 4* (STAT-4), SPP-1 (ostéopontine), interleukin 1 receptor associated kinase (IRAK-1), serine/threonine protéine kinase impliquée dans

<sup>☆</sup> Ne pas utiliser, pour citation, la référence française de cet article, mais la référence anglaise de *Joint Bone Spine* (doi:10.1016/j.jbspin.2011.10.013).

**Tableau 1**  
Principales propriétés immunostimulantes de l'interféron alpha.

<b>Immunité innée</b>
Activation des DC : expression de CD40, CD80, CD86, molécules HLA
Production de chimiokines CXCL-8 (IL-8), CXCL-9 (MIG), CXCL-10 (IP-10), CXCL-11 (I-TAC) et de leurs récepteurs
Production de cytokines par mDCs : IL-12, IL-15, IL-18, IL-21, IL-23, BAFF
Promotion activité NK (FasL)
Production de NETs par les polynucléaires neutrophiles
Activation des macrophages et NO synthétase inducible
Formation de cellules spumeuses par expression du récepteur SR-A (scavenger receptor-A)
Activation des DC : expression de CD40, CD80, CD86, molécules HLA
<b>Immunité adaptative</b>
Stimulation réponse TH1 (IFN $\gamma$ ), TH17 (IL-17) et TH2 (IL-10) (clones auto-réactifs)
Diminution réponse T reg Foxp3+
Stimulation TH folliculaires helpers (auxiliaires B)
Stimulation switch IgG et IgA par LB (clones auto-réactifs)
Diminution du seuil d'activation du BCR par LB
Augmentation de l'expression de TLR-7



**Fig. 1.** Modèle d'activation chronique de la voie de l'interféron de type I au cours du lupus systémique.

la transduction du signal TOLL et TREX-1 (3' DNA repair exonuclease 1 = DNase III), enzyme capable de dégrader l'ADN et donc de bloquer l'induction d'IFN via la stimulation de TLR-9 ou d'autres récepteurs cytosoliques de l'ADN [11,12].

Les facteurs environnementaux qui stimulent la production d'IFN alpha sont constitués par les complexes nucléoprotéiques (histones des nucléosomes et ribonucléoprotéines U-RNPs et Y-RNPs, c'est-à-dire Sm, U1-RNP, SS-A/Ro52Kd ou Ro60Kd) issus de l'apoptose et de la nécrose cellulaire (kératinocytes agressés par les UV, lymphocytes ou polynucléaires stimulés par divers micro-organismes, tel que l'EBV) [13] ou de la formation de microparticules détachées des polynucléaires neutrophiles appelées NETs (neutrophil extracellular traps), très riches en acides nucléiques et ribonucléoprotéines [14,15]. Les acides nucléiques sont de puissants inducteurs d'IFN alpha via l'activation de la voie des TOLLS (TLR-3 pour l'ARN double brin, TLR-7 pour l'ARN simple brin, TLR-9 pour l'ADN hypométhylé portant la séquence répétitive CpG [16,17]) ou via d'autres récepteurs cytosoliques de l'ADN tels les récepteurs RIG, MDA-5 et DAI [18].

L'interféron alpha, une fois produit en excès, principalement par les cellules dendritiques plasmacytoïdes (pDC) immatures, exprimant électivement TLR-7 et TLR-9, va induire l'expression de nombreux gènes et stimuler à la fois l'immunité innée et adaptative (Tableau 1). Il en résulte une stimulation des clones auto-réactifs et la production d'auto anticorps anti-ADN et RNPs qui forment des complexes immuns pathogènes. Un cercle auto-entretenu est alors induit, les complexes immuns via le BCR, le Fc $\gamma$ RIIa et/ou les TLRs des lymphocytes B et des pDC étant à l'origine d'une stimulation des TLR-7 et 9 et d'une production continue d'IFN alpha [19] (Fig. 1).

Récemment il a été démontré que les plaquettes ayant fixé les complexes immuns via le récepteur Fc $\gamma$ RIIa (CD32) et CD40L (CD154), potentialisaient la production d'IFN alpha chez les lupiques [20]. Il en est de même des NETs issus des polynucléaires neutrophiles dont la production est sous la dépendance de transcrits augmentés au cours du lupus actif [14].

## 2. Comment cibler l'IFN alpha ?

Le Tableau 2 regroupe les principales voies thérapeutiques en cours de développement pour s'opposer à la production excessive d'IFN alpha. Outre les traitements neutralisant directement l'IFN alpha ou le récepteur des interférons de type I, certains s'adressent aux voies de signalisation conduisant à l'activation des gènes codant pour l'interféron alpha : ainsi en est-il du blocage de la voie des récepteurs TOLLS (TLR-7 et TLR-9) et dans l'avenir,

des mi-RNAs qui contrôlent les ARN messagers codant pour ces protéines TOLLS [21]. Cependant, on a vu que d'autres familles de récepteurs cytosoliques pouvaient reconnaître ADN et ARN et conduire également à une production d'IFN. Bloquer seulement la voie des TLR-7/9 risque d'être insuffisant pour éteindre la production d'IFN [22]. La plupart des molécules du Tableau 2 sont encore à la phase initiale de leur développement dans le lupus et les résultats cliniques préliminaires les plus avancés, publiés sous forme de résumés de congrès ou de communiqués, concernent les anticorps monoclonaux humains anti-IFN alpha neutralisant et le « vaccin » anti-IFN alpha.

Le rontalizumab est un monoclonal humanisé développé par Roche et Genentech. Il a été testé en phase I aux États-Unis dans 20 centres sur 60 patients souffrant d'un lupus modérément actif ne nécessitant pas plus de 20 mg/j de prednisone et ne prenant pas d'immunosuppresseurs. Les doses utilisées ont varié de 0,3 à 10 mg/kg de poids par voie intraveineuse ou sous-cutanée. La tolérance a été satisfaisante avec un taux d'infections identique à celui des lupiques ayant reçu le placebo. Il a été signalé un cas d'appendicite et un malade a développé une leucémie durant la période de l'essai. Environ 50% des lupiques de l'essai avaient une « signature interféron », laquelle a diminué proportionnellement aux doses de rontalizumab reçues, la dose la plus élevée produisant la réponse la plus forte. Compte tenu du type de lupus inclus et du faible nombre de participants, l'essai ne permet pas de conclure à l'efficacité du produit sur les signes cliniques. Un essai de phase II, appelé ROSE, est en cours, incluant 210 lupus à activité modérée et élevée dans 100 centres répartis aux États-Unis, en Amérique du Sud et en Europe.

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3388117>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3388117>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)