



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



Immunopathologie actuelle



Current immunopathology

Maxime Breban^{a,*,b,c}

^a Service de rhumatologie, hôpital Ambroise-Paré, AP-HP, 9, avenue Charles-de-Gaulle, 92100 Boulogne-Billancourt, France

^b Laboratoire d'excellence, université Paris-Diderot, Sorbonne Paris Cité, 75205 Paris, France

^c Inserm U987, UFR des sciences de la santé Simone-Veil, université de Versailles-Saint Quentin, 2, avenue de la source de la Bièvre, 78180 Montigny-le-Bretonneux, France

INFO ARTICLE

Historique de l'article :

Accepté le 11 juin 2014

Disponible sur Internet le 18 septembre 2014

Mots clés :

Spondyloarthrite
Immunopathologie
HLA-B27
Th17
Modèles animaux

Keywords:

Spondyloarthritis
Immunopathology
HLA-B27
Th17
Animal models

RÉSUMÉ

Principal facteur génétique responsable des SpA, le rôle du HLA-B27 reste non résolu malgré 40 ans de recherches. L'influence primordiale de la fixation peptidique dans sa pathogénie reste d'actualité mais pourrait avoir d'autres conséquences que l'activation d'un hypothétique lymphocyte T CD8+ pathogène, telle que prévue par l'hypothèse du peptide « arthritogène ». Un mauvais repliement de la molécule lors de sa synthèse pourrait induire une réponse de stress du réticulum endoplasmique, source d'inflammation. La formation atypique de dimères de HLA-B27 pourrait induire une réponse immunitaire de type Th17 en interagissant avec des récepteurs de type *natural killer*. La réponse inflammatoire pathogène semble dominée par une activation de la voie Th17 dépendante de l'IL-23, que ce soit dans les modèles animaux de SpA ou chez l'homme. Un dysfonctionnement des cellules présentatrices d'antigène (cellules dendritiques, monocytes/macrophages) mis en évidence dans le modèle du rat transgénique HLA-B27 pourrait être responsable d'une déviation de la réponse T vers un phénotype Th17 pathogène.

© 2014 Publié par Elsevier Masson SAS pour la Société française de rhumatologie.

ABSTRACT

HLA-B27 is recognized as the major genetic factor responsible for the development of SpA. Nevertheless, its pathogenic role remains largely unexplained despite 40 years of investigations. The primary influence of HLA-B27 peptide binding properties on its pathogenic character remains a valid hypothesis, albeit it could bear consequences distinct from the activation of an harmful CD8+ T cell, as initially proposed according to the classical "arthritogenic" peptide hypothesis. A misfolding of HLA-B27 molecules occurring during their synthesis could potentially trigger an endoplasmic reticulum stress response and thereby cause inflammation. The production of non-canonical HLA-B27 dimers could induce a Th17 immunological response by interacting with natural killer receptors. The pathogenic immune response observed in patients as well as in animal models of SpA seems to be dominated by an activation of the IL-23-dependent Th17 pathway. Dysfunction of antigen-presenting cells (dendritic cells, monocytes/macrophages), as was first evidenced in the HLA-B27 transgenic rat model of SpA, could potentially account for a shift of the T cell response towards pathogenic Th17 expansion.

© 2014 Published by Elsevier Masson SAS on behalf of the Société française de rhumatologie.

1. Introduction

Les spondyloarthrites (SpA) sont des pathologies dont la complexité se manifeste dans leur mode de présentation

anatomo-clinique, ayant donné lieu à une classification en entités séparées (spondylarthrite ankylosante [SA], rhumatisme psoriasique, arthrite réactionnelle [ARé], rhumatisme des entérocolopathies inflammatoires) avant qu'une vision unificatrice ne tende progressivement à s'y substituer [1]. Si un tel rapprochement reposait au départ sur des considérations purement cliniques, il s'en est trouvé renforcé par la découverte de l'association entre les différentes formes de SpA et l'antigène HLA-B27, facilitant aussi la

* Correspondance.

Adresse e-mail : maxime.breban@apr.aphp.fr

reconnaissance de formes « indifférenciées » de SpA en l'absence de manifestation décisive (notamment radiographique), du fait de la présence de cet allèle. L'établissement d'un lien entre un allèle du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) et les SpA renvoyait de facto ce groupe de maladies à des mécanismes immunologiques. C'était il y a 40 ans et la plupart des recherches sur les mécanismes des SpA se sont attachées à en décrypter le sens. Les autres éléments phares ayant jalonné ce parcours ont été le lien entre poussées de SpA et environnement microbien, mis en évidence par la situation rare mais exemplaire de l'ARé, la mise en évidence d'une efficacité souvent spectaculaire des agents anti-TNF sur les manifestations de SpA, et plus récemment l'identification d'un ensemble de nouveaux facteurs génétiques associés au risque de SpA [2].

2. Le rôle du HLA-B27 au cours des SpA

2.1. Quelles sont les caractéristiques de la molécule HLA-B27 ?

Sous l'appellation HLA-B27 sont actuellement recensées 107 protéines distinctes correspondant à des variants alléliques du gène *HLA-B* (*HLA-B*27:01* à *B*27:107*), qui code pour la chaîne lourde de la molécule du CMH de classe I (<http://hla.alleles.org/alleles/class1.html>). L'association de ces différents allèles au risque de SpA n'a pu être étudiée de façon approfondie que pour les premiers d'entre eux qui sont les plus fréquents. Une association indiscutable a été établie avec *B*27:05*, l'allèle le plus fréquent et considéré comme « ancestral » (dont les autres dérivent), *B*27:02* (fréquent dans la population sud-européenne, *B*27:04* (fréquent en Asie du sud-est) et *B*27:07* (présent dans certaines populations d'Asie et du bassin méditerranéen). En revanche, cette association n'est pas retrouvée avec l'allèle *B*27:06* surtout répandu en Asie du sud-est (0,43 % parmi 929 cas de SA porteurs du HLA-B27 vs 3,87 % chez 1448 témoins *B27+*; $p < 10^{-4}$) [3]. Une absence d'association a également été décrite avec *B*27:09*, allèle rare surtout identifié au centre de la Sardaigne, mais reste sujette à controverse [4]. L'intérêt majeur de ces observations est de définir la partie structurale de la molécule HLA-B impliquée dans la susceptibilité à la maladie. Si l'on aligne entre eux les allèles HLA-B27 associés au risque de SA et qu'on les oppose aux autres allèles HLA-B, il en ressort que très peu de résidus acides aminés, communs aux premiers et absents des seconds, sont nécessaires et suffisants pour conférer le risque pathogène. Il s'agit de 4 acides aminés environnant la poche B de la molécule qui accommode le 2^e résidu du peptide antigénique, lui-même constitué d'un enchaînement de 8 à 10 acides aminés de long (Fig. 1). Qui plus est, si l'on tient compte de l'association entre l'allèle rare *B*14:03* et la SA, rapportée dans plusieurs populations d'Afrique sub-saharienne (32 % de positifs parmi 25 patients, aucun parmi plus de 200 témoins), seuls un acide glutamique en position 45 et une cystéine en position 67 semblent rendre compte de ce risque partagé [3].

De cette analyse structurale est née la plus ancienne hypothèse pathogénique dite du peptide « arthritogène », basée sur la propriété de la molécule HLA-B27 à présenter un jeu de peptides particulier ou « peptidome » [5]. Cependant, l'absence de résultat concluant découlant de cette hypothèse, combinée aux observations contradictoires faites dans le modèle de SpA du rat transgénique HLA-B27 (cf. ci-dessous), ont conduit la plupart des chercheurs à s'en écarter, à la faveur de nouvelles théories dont aucune n'est cependant totalement démontrée. Néanmoins, la découverte récente d'une association génétique entre des polymorphismes du gène *ERAP1*, qui code pour une aminopeptidase du réticulum endoplasmique (RE) impliquée dans la production des peptides antigéniques présentés par le HLA-B27, et la SA a suscité un regain d'intérêt pour cette piste, ce d'autant

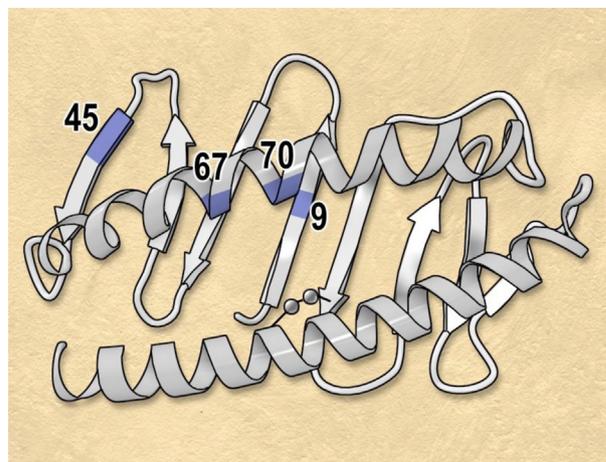


Fig. 1. Structure tridimensionnelle schématisée de la partie variable de la molécule HLA-B27 en vue « aérienne » (depuis le milieu extra-cellulaire) et constituée par l'enchaînement de deux domaines $\alpha 1$ et $\alpha 2$ symétriques. Ils forment un sillon, le site de fixation peptidique, comprenant deux parois latérales, sous forme d'hélices α , et un fond, sous forme de feuillets β -plissés anti-parallèles. Les 4 positions figurant en bleu appartiennent au domaine $\alpha 1$ et correspondent aux résidus acides aminés à la fois communs et particuliers aux sous-types d'HLA-B27 associés au risque de SpA : acide glutamique 45, cystéine 67, lysine 70, histidine 9. Parmi ceux-ci, seuls l'acide glutamique 45 et la cystéine 65 sont partagés avec l'allèle rare HLA-B*1403, associé au risque de SA en Afrique sub-saharienne.

plus que l'association n'existe que chez les porteurs de l'allèle HLA-B27 [2].

2.2. En quoi la molécule HLA-B27 est-elle pathogène ?

Les porteurs de l'allèle HLA-B27 n'ont pas de problème médical identifié autre qu'un risque accru de développer une SpA, estimé à 40 fois [6]. Cela s'explique sans aucun doute par une surprenante « normalité » de la molécule HLA-B27 lorsque l'on examine sa fonctionnalité, dont la présentation de peptides aux lymphocytes T CD8+ (cytotoxiques) est la principale connue. La réponse anti-virale conférée par l'allèle HLA-B27 offre même une protection particulièrement efficace, notamment vis-à-vis des virus influenza, VIH et HCV [7].

Il existe un motif particulier du peptidome présenté par la molécule HLA-B27, se caractérisant par la présence pratiquement exclusive de peptides ayant une arginine en position 2 [8]. Cette caractéristique ne permet toutefois pas facilement de séparer les sous-types associés à la SA de ceux qui ne le sont pas [9]. La mise en évidence d'un peptide antigénique qui se lierait spécifiquement au HLA-B27 et serait la cible d'une réponse immunitaire pathogène médiée par un lymphocyte T CD8+ cytotoxique, potentiellement initiée à l'occasion d'une infection bactérienne n'a pas abouti à ce jour. Les propriétés de fixation peptidique de la molécule peuvent cependant retentir sur d'autres aspects de sa biologie qui sont discutés ci-dessous, tels que sa vitesse de repliement lors de sa synthèse dans le RE, sa stabilité, ou encore sa reconnaissance par des récepteurs non conventionnels de type *natural killer* (NK) [9].

En effet, plusieurs particularités biochimiques de la molécule HLA-B27 ont été mises en évidence et pourraient concourir à sa pathogénicité. Il s'agit premièrement d'une certaine inertie de repliement lors de sa synthèse dans le RE, et de l'accumulation de chaînes lourdes mal repliées, dépourvues de $\beta 2$ -microglobuline – chaîne légère invariante dont la fixation non covalente à la chaîne lourde de la molécule HLA est nécessaire à sa stabilité – et de peptide antigénique. Ces protéines mal repliées ont tendance à s'agréger entre elles sous forme de dimères et de multimères qui encombrer le RE, d'où le déclenchement des réponses adaptatives que sont l'*ER-associated degradation* (ERAD), puis à un stade plus

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3389849>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3389849>

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