

## Identification d'une Signature en Single Cell Transcriptomique Associée à l'Activité de la Maladie dans la Polyarthrite Rhumatoïde

M. Binivignat (1) ; B. Miao (2) ; C. Wibrand (3) ; M. Yang (4) ; D. Rychkov (2) ; E. Flynn (5) ; J. Nititham (6) ; W. Tamaki (2) ; U. Khan (2) ; A. Carvidi (4) ; M. Krueger (7) ; E. Niemi (4) ; Y. Sun (4) ; G. Fragiadakis (4) ; J. Sellam (8) ; E. Mariotti-Ferrandiz (9) ; D. Klatzmann (9) ; A. Gross (4) ; J. Ye (10) ; A. Butte (11) ; LA. Criswell (12) ; M. Nakamura (4) ; M. Sirota (2)

(1) Rhumatologie Saint Antoine, Hôpital Saint-Antoine AP-HP, Paris; (2) Bakar computational health science institute, UCSF, San Francisco, États-Unis; (3) Rheumatology, Aarhus Univeritet, Aarhus, Danemark; (4) Rheumatology, UCSF, San Francisco, États-Unis; (5) Colabs, UCSF, San Francisco, États-Unis; (6) Ephraim p. engleman rheumatology research center, University of California, San Francisco, San Francisco, États-Unis; (7) Medicine, Oregon Health & Science University, Portland, États-Unis; (8) Rhumatologie, Hôpital Saint-Antoine, Paris; (9) Laboratoire i3 inserm umrs\_959, Sorbonne Université, Paris; (10) Human genetics, UCSF, San Francisco, États-Unis; (11) Bakar computational health science institute, university of california san francisco, UCSF, San Francisco, États-Unis; (12) NIHGR1, National Human Genome Research Institute (NHGR1), Bethesda, États-Unis

**Introduction:** Les mécanismes associés à l'activité de la maladie et la rémission dans la polyarthrite rhumatoïde (PR) restent mal compris. L'objectif de cette étude est d'identifier les sous-populations cellulaires et signatures transcriptomiques associées à l'activité de la maladie dans la PR par une approche single cell.

**Matériels et Méthodes:** Une analyse en single cell 10XChromium a été réalisée sur des leucocytes issus du sang périphérique de 36 patients (18 patients PR, 18 contrôles appariés en fonction de l'âge, du genre, de la race et de l'éthnicité). Les données ont été extraites en utilisant Cell Ranger, Scanpy, ainsi qu'HarmonyPy. L'expression différentielle a été calculée par une analyse pseudobulk et DESeq2. Une analyse fonctionnelle a été réalisée une méthode over-representation analysis. Les tests de Mann-Whitney ont été utilisés pour évaluer les différences dans les proportions cellulaires entre les PR et contrôles appariés, ainsi qu'entre les patients avec une faible activité de la maladie ou rémission ( $DAS28-CRP < 3.2$ ;  $n=9$ ) et une activité modérée ou élevée ( $DAS28-CRP \geq 3.2$ ;  $n=7$ ). L'analyse des interactions ligand-récepteur et les communications cellules-cellules ont été réalisés à l'aide de Cellchatdb.

**Résultats:** L'ensemble de données comprenait 22 159 gènes et 125 698 cellules. Nous avons identifié 18 sous-populations cellulaires (5 Lymphocytes T CD4+, 3 lymphocytes T CD8+, 2 Natural Killer, 3 sous-ensembles de lymphocytes B et 5 sous-ensembles de monocytes. Au sein de ces sous-populations les lymphocytes T CD4+ IFIT et les monocytes IFITM3 étaient associés à la réponse interféron-gamma. 168 gènes étaient différentiellement exprimés entre les patients PR et les contrôles appariés ( $FDR \leq 0.05$ ,  $|\log_2FC| > 1.6$ ). Nous avons identifié la surexpression de gènes pro-inflammatoires associés aux sous-populations de monocytes ainsi qu'une sous-expression spécifiquement dans les lymphocytes T gamma-delta. Plusieurs gènes associés à la prédisposition génétique à la PR, tels que étaient différentiellement exprimés dans les monocytes IFITM3. Nous avons également identifié une signature de gènes associé à l'activité de la maladie dans la PR avec une sur-expression de gènes tels que TNF, JUN, EGR1, IFIT2, MAFB, G0S2 et une sous-expression de HLA-DQB1, HLA-DRB5, TNFSF13B. L'analyse fonctionnelle a mis en évidence une surreprésentation des voies d'activation des lymphocytes B et de signalisation des récepteurs B dans la PR. Des différences dans les proportions cellulaires en fonction de l'activité de la maladie ont été

observés. Les lymphocytes T mémoires étaient augmentés chez les patients avec une activité modérée ou importante tandis que les monocytes non-classiques étaient diminués chez les patients en rémission ou avec une activité faible ( $p=0,022$  ;  $p=0,034$ ). Enfin l'analyse de communication cellule-cellule retrouve une augmentation des voies IFN-II, VEGF, VISTA, BTLA et CD40 associée à une activité de la maladie et la PR.

**Conclusion:** Notre étude identifie des sous-populations cellulaires, une signature transcriptomique, ainsi que de nouveaux biomarqueurs associées à la PR et l'activité de la maladie.