

Abstract 2812 : "A new role for selectins in Systemic Lupus Erythematosus"

Marc Scherlinger, Interne de rhumatologie à Bordeaux

Derniers auteurs : Professeur Christophe Richez et Professeur Patrick Blanco

### Présentation scientifique

Le lupus érythémateux systémique (LES) est une pathologie auto-immune systémique responsable d'une perte de tolérance vis-à-vis des antigènes nucléaires. Deux atteintes prédominantes dans le LES : l'atteinte spécifique d'organe (néphrite lupique, péricardite...) et une athérosclérose accélérée responsable d'un sur-risque cardiovasculaire majeur. Tandis que les traitements actuels à base d'immunosuppresseurs permettent un contrôle relatif des atteintes d'organes, ils augmentent le risque d'athérosclérose ainsi que d'infection, qui sont les deux causes principales de mortalité dans le LES. Il existe donc une place pour le développement de traitements ciblés pouvant améliorer les atteintes d'organe tout en prévenant l'atteinte cardiovasculaire.

Les plaquettes sanguines bien connues pour être impliquées dans les maladies cardiovasculaires, peuvent également avoir un rôle pro-inflammatoire en interagissant avec les cellules immunitaires [1]. Dans notre travail, nous avons montré en utilisant la cytométrie que chez les patients atteints de LES, les plaquettes formaient des agrégats circulants avec les lymphocytes T régulateurs (LTregs), sous la forme de cellules T CD4+CD25+CD127-exprimant le CD61. Les LTregs représentent une population fondamentale dans le contrôle de l'autoimmunité, dont les fonctions sont altérées dans le LES. Par le biais de coculture cellulaires, nous avons montré qu'en présence de plaquettes, les LTregs ne pouvaient contrôler la prolifération de lymphocytes T activés, et ce par l'interaction P-sélectine (présente sur la plaquette) et son ligand le PSGL-1 présent sur le LTreg. Nous avons ensuite démontré que cette interaction était responsable d'une activation de la voie Syk/PLC $\gamma$  responsable d'un flux calcique intra-cellulaire. Cette voie de signalisation était responsable de la répression de l'expression d'un certain nombre de gènes impliqués dans les fonctions immunosuppressives des LTregs, tel que la voie du TGF- $\beta$ .

Nous avons ensuite démontré que la P-sélectine était fortement augmentée chez les patients atteints de LES, notamment en cas d'activité de la maladie, suggérant l'intérêt potentiel de cette interaction chez les patients.

Pour démontrer le potentiel thérapeutique d'un blocage de cette voie thérapeutique, nous avons traité un modèle murin de lupus (DNASE1L3-KO) par un anticorps bloquant la P-sélectine. Après 10 semaines de traitement, nous retrouvons une amélioration significative du phénotype de la maladie chez les souris atteintes, tant sur le plan biologique (taux d'anticorps anti-ADN) que sur le plan histologique (atteinte glomérulaire rénale gradée histologiquement).

Pour conclure, nous décrivons une nouvelle voie physiopathologique impliquant les plaquettes et les LTregs dans le LES. Le blocage de cette voie pourrait permettre une amélioration de la pathologie des patients en rétablissant la fonction des LTregs et en améliorant l'atteinte cardiovasculaire.

### Référence :

1. Duffau P, Seneschal J, Nicco C, Richez C, Lazaro E, Douchet I, et al. Platelet CD154 Potentiates Interferon- Secretion by Plasmacytoid Dendritic Cells in Systemic Lupus Erythematosus. *Sci Transl Med.* 2010 Sep 1;2(47):47ra63-47ra63.