

Démonstration in vivo de la signalisation inverse du TNF transmembranaire dans la réponse thérapeutique aux molécules anti-TNF dans un modèle d'arthrite murine

N. Simons (1) ; A. Kruglov (2) ; Y. Degboe (1) ; A. Constantin (1) ; S. Nedospasov (4) ; A. Cantagrel (1) ; JL. Davignon (5) ; B. Rauwel (5)

(1) Centre de rhumatologie, CHU Purpan, Toulouse

(2) DRFZ, German Rheumatism Research Center, Berlin, Allemagne

(4) Engelhardt institute of molecular biology, Moscou, Fédération de Russie

(5) Inserm U1043, C.H.U. Purpan, Toulouse

Introduction

Les anti-TNF font partie des molécules les plus largement administrées pour traiter la polyarthrite rhumatoïde (PR). Leur effet sur l'inflammation résulte de la neutralisation du TNF soluble (sTNF). Nous émettons l'hypothèse que leur action résulte aussi de l'induction de la signalisation inverse par leur liaison au TNF transmembranaire (tmTNF). Malgré une éventuelle pertinence clinique, la signalisation inverse a été décrite in vitro mais n'a jamais été prouvée in vivo.

Matériels et méthodes

Un modèle de souris triple transgénique (3TG), KO pour TNFR1 / TNFR2 et KI pour le TNF, exprimant le tmTNF et ne sécrétant aucun sTNF, a été développé. Afin d'analyser la signalisation inverse in vivo, une évaluation clinique quotidienne de l'arthrite induite par le sérum K/BxN a été réalisée chez des souris 3TG ainsi que chez des souris WT traitées ou non par étanercept (ETA, 10 mg/kg), ou un anticorps anti-TNF de souris (MP6-XT22, IgG1 de rat, 10 mg/kg), ou un anticorps anti-IL17 humain (secukinumab, SEC, 10 mg/kg) utilisé comme contrôle. In vitro, l'action des anti-TNFs sur les marqueurs de polarisation et la sécrétion cytokinique de macrophages dérivés de la moelle osseuse (BMDM) de souris WT et 3TG non arthritiques a été évaluée par RT-qPCR, et CBA.

Résultats

In vivo, l'administration d'anti-TNF (ETA ou MP6-XT22) a diminué les scores arthritiques chez les souris WT ($p = 0,005$) ainsi que chez les souris 3TG ($p < 0,001$), contrairement à l'anti-IL17 humain (SEC) qui n'a eu aucun effet. La fixation des anti-TNF au tmTNF a diminué efficacement l'arthrite. In vitro, l'effet des anti-TNFs sur les BMDM des souris WT et 3TG a induit une diminution de l'expression des gènes spécifiques des macrophages inflammatoires et une augmentation de l'expression des gènes spécifiques des macrophages alternatifs. Nous avons pu également observer une inhibition de la sécrétion des cytokines pro-inflammatoires (IL12p70 et IL-6) démontrant un effet de la signalisation inverse sur la polarisation et l'activation des macrophages. Nos résultats montrent un mécanisme de modulation de l'inflammation par signalisation inverse au cours de l'arthrite induite par le sérum K/BxN.

Conclusion

Notre travail montre qu'en l'absence de toute production de sTNF les anti-TNF conservent une action inhibitrice sur l'arthrite murine K/BxN. Du fait de l'inefficacité de l'anti-IL17 dans ce modèle, cette action passe par la reconnaissance du tmTNF à l'origine d'une signalisation inverse avec modulation de la polarisation des macrophages d'un phénotype fonctionnel inflammatoire vers un phénotype alternatif résolutif. Nos données nous amènent à envisager une nouvelle interprétation des effets des anti-TNF dans le traitement de la PR.