



IRR IRF

Institute of Rheumatology Research
Institut für Rheumaforschung
Institut pour la recherche en rhumatologie

RHEUMASEARCH

Fondation pour la recherche en Rhumatologie

RAPPORT ANNUEL 2018/2019

1.10.2018 – 30.9.2019

De la recherche à l'application clinique





IRR IRF

Institute of Rheumatology Research
Institut für Rheumaforschung
Institut pour la recherche en rhumatologie

SOMMAIRE

Editorial	1
Pourquoi la recherche en rhumatologie ?	2
L'institut pour la recherche en rhumatologie	2
Organisation	3
Notre recherche	4
Les projets en cours	5
Rapport de la Direction	11
Dons	11

IMPRESSUM

Textes: Cem Gabay, Fabio Martinon, Caroline Ospelt, Gaby Palmer, Céline Lamacchia, Judith Safford
Photos: photo de la couverture : gorodenkoff iStock; Drazen Lovric (S.1), Judith Safford (S. 4) Darren Baker S. 7



IRR IRF

Institute of Rheumatology Research
Institut für Rheumaforschung
Institut pour la recherche en rhumatologie

EDITORIAL

Chères donatrices, chers donateurs, chères lectrices, chers lecteurs,

Au cours des dix dernières années l'Institut pour la recherche en rhumatologie IRR a soutenu la recherche dans le domaine des maladies rhumatismales et inflammatoires en octroyant plus de 12 millions de francs aux chercheurs dans différentes institutions universitaires suisses. Ce soutien a permis d'obtenir d'importantes avancées dans le domaine de la rhumatologie.

Suite à la décision de son assemblée générale, IRR a décidé d'unir ses forces avec la Fondation Rheumasearch afin de consolider le soutien à la recherche en rhumatologie. IRR a été officiellement intégrée à la Fondation Rheumasearch au printemps 2019. Le rapport annuel décrit les activités de recherche soutenues par les fonds obtenus par l'IRR en 2017 et 2018.

Les projets de recherche de l'année écoulée ont surtout porté sur une meilleure compréhension des formes inflammatoires de l'arthrite, qui sont les affections rhumatologiques les plus graves. Pour en savoir plus sur les travaux soutenus sur la polyarthrite rhumatoïde, la spondylarthrite, le lupus, l'arthrite juvénile idiopathique et autres maladies inflammatoires, consultez les pages suivantes.

Les conférences annuelles de l'IRR vont se poursuivre sous les auspices de la Fondation Rheumasearch. En 2019, la conférence annuelle a eu lieu à Lausanne le 28 novembre 2019 et a permis des échanges entre les différents groupes de recherche permettant de renforcer les collaborations au niveau national.

Nous sommes confiants que l'intégration de l'IRR auprès de la Fondation Rheumasearch permettra d'accroître les activités de soutien à la recherche dans le domaine de la Rhumatologie.

Au nom de tous mes collègues, je tiens à vous remercier très sincèrement pour votre soutien et vous souhaite une excellente lecture de notre rapport annuel.

Professeur Cem Gabay, Président



POURQUOI LA RECHERCHE EN RHUMATOLOGIE ?

Les maladies rhumatismales et musculo-squelettiques regroupent l'arthrose, la polyarthrite rhumatoïde, la spondylarthrite (maladie de Bechterew), le rhumatisme psoriasique, la sclérodermie, le lupus (LES), la goutte, la fibromyalgie ainsi que 200 autres maladies osseuses et articulaires. Elles sont la cause principale d'invalidité en Suisse, concernent plus de 2 millions de personnes indépendamment du sexe, de l'âge ou de l'ethnie, et sont en augmentation du fait du vieillissement de la population.

Ces maladies sont incurables. Les symptômes sont généralement traités par des anti-inflammatoires, des anti-douleurs, la physiothérapie ou par chirurgie de remplacement. Il est donc étonnant que les maladies rhumatismales et musculo-squelettiques soient largement négligées par la recherche médicale.

Par exemple moins de 1% des fonds alloués par le FNRS pour la biologie et la médecine sont dévolus à la recherche sur ces maladies. Aucune des grandes compagnies pharmaceutiques suisses n'a de programme de recherche se focalisant sur les maladies rhumatismales et musculo-squelettiques et seules quelques fondations en Suisse soutiennent cette recherche.

L'Institut pour la recherche en rhumatologie est la seule organisation en Suisse à collecter spécifiquement des fonds pour la recherche sur le rhumatisme. Il constitue une opportunité unique de mener une recherche interdisciplinaire combinant le travail des groupes de recherche fondamentale avec des laboratoires liés à des départements cliniques. Cela génère des interactions constructives entre divers centres de recherche universitaires suisses, profitant ainsi aussi bien à la recherche qu'à la formation des étudiants et des scientifiques juniors. Notre approche scientifique actuelle est axée sur la recherche qui étudie l'inflammation et les réactions auto-immunes, ainsi que les processus dégénératifs tels qu'ils se produisent dans l'arthrose. Les projets en cours étudient les symptômes de la maladie, en particulier la réponse immunitaire inflammatoire, les aspects héréditaires des causes de la maladie, la prévention, et la recherche de meilleurs traitements.

L'INSTITUT POUR LA RECHERCHE EN RHUMATOLOGIE

Nos buts

Notre mission est de promouvoir la recherche en vue d'un meilleur traitement de l'arthrite.

Nos objectifs sont de trouver les moyens d'éviter, de guérir et de traiter l'arthrite en :

- Soutenant la recherche collaborative afin d'améliorer la prévention, le diagnostic et le traitement de l'arthrite, et de trouver des remèdes
- Renforçant la position de la Suisse comme centre de recherche sur l'arthrite
- Formant et en encourageant de jeunes scientifiques et chercheurs

Nos réalisations

- Le financement de nombreux projets de recherche dans les universités suisses étudiant les causes des maladies rhumatismales et développant de meilleurs traitements.
- Le développement d'un réseau de recherche en Suisse avec des projets collaboratifs et des publications dans des journaux scientifiques de référence (Nature, Blood, Immunity, Arthritis & Rheumatology).
- Le développement de collaborations internationales.
- Une Conférence annuelle qui se déroule à Lausanne, où les chercheurs présentent leurs travaux et échangent des idées.
- L'enseignement avancé en recherche sur l'arthrite, par un soutien au congrès annuel 2012 coorganisé par la Société internationale des cytokines et la Société internationale de recherche sur les interférons et les cytokines, ainsi qu'au workshop européen de recherche en rhumatologie en 2018.
- L'expansion de la recherche médicamenteuse, par le criblage des banques de données existantes pour des petites molécules capables d'inhiber ou d'activer des voies essentielles identifiées au préalable dans le processus pathologique de l'arthrite.

ORGANISATION : LE COMITÉ DE DIRECTION

Prof. Cem Gabay, Président



Cem Gabay a obtenu son diplôme de médecine à l'Université de Genève en 1985, puis s'est spécialisé en Médecine et Rhumatologie. Il a ensuite effectué sa formation de recherche à Paris, puis aux Etats-Unis de 1995 à 1999 (Université du Colorado, Denver, USA). Il est chef du service rhumatologie depuis 2001. Il a été Président de la Société Suisse de Rhumatologie de 2008-12. Il a reçu plusieurs récompenses de la Société Suisse de Rhumatologie, de la Ligue européenne contre le Rhumatisme, et la Société internationale des Cytokines. Il est Doyen de la Faculté de médecine de l'Université de Genève depuis 2019.

Prof. Nicolas Fasel, Secrétaire Général



Après avoir étudié la biologie à l'Université de Fribourg (Suisse), et obtenu son doctorat à l'Institut suisse pour la recherche expérimentale (ISREC), il a accepté une position de postdoctorant à l'Université de Californie à Los Angeles, où ses recherches portaient sur la régulation du gène de l'immunoglobuline. A son retour en Suisse, il a étudié les modifications post-translotionnelles des antigènes de surface cellulaire. Comme chercheur indépendant de la Fondation de Recherche Max Cloëtta, il a eu l'opportunité d'étudier la biologie moléculaire et cellulaire des parasites protozoaires. De septembre 2006 à décembre 2016, il a été le Directeur du Département de Biochimie. Depuis juillet 2015, Nicolas Fasel est le Vice-Doyen de la Recherche et Innovation à la Faculté de Biologie et Médecine de l'UNIL.

Prof. Steffen Gay, Vice-Président



Steffen Gay a obtenu son diplôme en médecine de la Faculté de médecine de l'Université de Leipzig. Il a débuté au Département de médecine de l'Université d'Alabama à Birmingham, AL, en 1976 et exercé la fonction de Professeur de médecine de 1984 à 1996. Depuis 1996, il est professeur de rhumatologie expérimentale à l'Hôpital universitaire de Zürich et est également consultant au Département de rhumatologie de Zürich depuis 2016. Steffen Gay a publié des articles largement dédiés à la base moléculaire et cellulaire des maladies rhumatismales. Il est l'un des scientifiques les plus cités en médecine clinique (ISI), avec plus de 18'000 citations et avec un h-index de 72. Il est membre honoraire de l'Association Américaine des Médecins (AAP) et de l'Alpha Omega Honor Medical Society. Depuis 2002 il a été promu Professeur Spinoza à l'Université d'Amsterdam et est devenu membre de l'Académie allemande des Sciences Leopoldina en 2004. En 2008 la Société allemande de rhumatologie lui a décerné la Médaille-Kussmaul. En 2011 il est devenu membre honoraire d'EULAR et en 2015, MASTER de l'American College de Rhumatologie.

CONSEIL CONSULTATIF SCIENTIFIQUE



Prof. Sir Marc Feldmann

Marc Feldmann est Professeur d'Immunologie Cellulaire à l'Institut Kennedy de Rhumatologie à Oxford, UK. Ses recherches avec Ravinder N. Maini ont conduit à l'identification du facteur TNF comme cible thérapeutique de l'arthrite rhumatoïde.



Prof. Lars Klareskog

Lars Klareskog est Professeur de Rhumatologie et Directeur du Centre de Recherche en Médecine Moléculaire au Centre de Médecine moléculaire au Karolinska Institute/Hôpital universitaire à Stockholm.



NOTRE RECHERCHE

Notre approche scientifique actuelle est axée sur la recherche qui étudie l'inflammation et les réactions auto-immunes, ainsi que les processus dégénératifs tels qu'ils se produisent dans l'arthrose.

Cibler les voies inflammatoires

La recherche vise à une meilleure compréhension des voies moléculaires liées à la réponse immunitaire dans les maladies inflammatoires et les maladies infectieuses. En particulier, la recherche du rôle de certains médiateurs de l'inflammation appelés cytokines, ou la façon dont les processus vont réguler le contenu cellulaire (autophagie), au cours des maladies inflammatoires auto-immunes.

Comprendre l'hérédité

Les mécanismes épigénétiques sont à l'origine de caractéristiques héréditaires qui ne sont pas expliquées par des changements de la séquence d'ADN. Le préfixe grec épi- dans épigénétique signifie « en dehors de » et implique des caractéristiques qui s'ajoutent à la transmission génétique et régulent de façon stable l'expression des gènes. Cette nouvelle branche de la recherche étudie comment les mécanismes épigénétiques sont impliqués dans le développement des processus pathologiques. Les résultats devraient permettre dans le futur le développement de nouveaux traitements.

Amélioration de la prévention et des traitements

La recherche translationnelle a pour but de « traduire » les résultats de la recherche fondamentale en applications cliniques. La recherche clinique va un peu plus loin et travaille directement avec les patients. Certains projets utilisent les connaissances et l'expérience issues de la recherche fondamentale pour développer de nouveaux traitements. D'autres travaux évaluent des aspects préventifs chez des personnes risquant de contracter une maladie rhumatismale.



LES PROJETS EN COURS

Aux pages suivantes, nous présentons des projets actuellement soutenus par L'Institut de la recherche en rhumatologie. Nous espérons que les résultats de ces travaux ouvriront la voie aux meilleurs traitements et amélioreront les soins destinés aux patients.

Des nouveaux biomarqueurs pour identifier les personnes aux stades précliniques de la polyarthrite rhumatoïde

Axel Finckh, Division de rhumatologie, Hôpitaux universitaires de Genève (chercheur principal), en collaboration avec toutes les unités de rhumatologie universitaires suisses, dont UniSpital Zürich, Unispital Basel, Centre hospitalier universitaire vaudois, Inselspital - Berne, Hôpital cantonal de Saint-Gall, Hôpital cantonal de Fribourg, Hôpital cantonal Aarau, Hôpital Neuchâtelois

Les causes prédisposant au développement de la polyarthrite rhumatoïde (PR) ne sont que partiellement comprises. On sait que le début de la maladie est précédé de plusieurs étapes clés appelés phases précliniques: l'exposition à des facteurs environnementaux prédisposant, l'apparition d'une auto-immunité systémique (c.-à-d. le développement d'auto-anticorps spécifiquement associés à la PR) et le développement de symptômes cliniques pouvant se transformer en PR établie.

Nous avons mis en place une cohorte d'individus génétiquement à risque de développer la maladie, à savoir des parents au premier degré de patients atteints de PR. Ces sujets sont suivis de manière longitudinale, et un petit nombre d'entre eux ont développé la maladie, d'autres ont développé des symptômes cliniques, d'autres des signes d'auto-immunité mais sont encore asymptomatiques, et la majorité d'entre eux sont toujours totalement sains.

Notre objectif principal est d'identifier des biomarqueurs spécifiques des stades précliniques de la PR, et en particulier d'une "PR imminente" par plusieurs approches :

- Pour la première fois, par une approche de séquençage à haut débit, des clones de lymphocytes T ont été détectés à haute fréquence dans le sang périphérique de personnes à risque avant l'apparition clinique de la PR, en particulier chez des individus présentant une arthrite indifférenciée ou ayant développé la maladie après le prélèvement sanguin. Cependant, le suivi de ces clones dominant dans une analyse longitudinale récemment réalisée ne nous a pas permis de les associer spécifiquement à la maladie et à certains facteurs de risques connus.
- Nous sommes également à la recherche de nouveaux biomarqueurs par une approche « multi-omics ». Bien qu'aucune variante génétique unique ne puisse prédire suffisamment le développement de la PR, nous émettons l'hypothèse qu'une combinaison de différentes variantes génétiques connues et nouvelles, ainsi que leurs interactions avec des facteurs environnementaux spécifiques, seraient très prédictives pour déterminer si une personne développera ou non une PR. Notre recherche vise à intégrer les résultats obtenus dans un score de risque génomique pour la PR. Une analyse transcriptomique sera également réalisée dans le but d'identifier des signatures d'expression géniques potentiellement associées aux différents stades de développement de la maladie. Nous espérons être en mesure d'identifier les personnes atteintes de "PR imminente" ou les patients qui développeront la maladie au cours des 12 prochains mois. Nous sommes en train d'extraire le RNA et de DNA des échantillons de sang collectés avant de réaliser l'analyse sur la plateforme de l'Institut Genetique et de Genomique (iG3) de l'Université de Genève.

Un autre axe de recherche est l'étude des facteurs de risques de développer une PR. Ainsi, nous avons pu démontrer le rôle des facteurs hormonaux féminins, notamment de la chute brutale du taux d'œstrogènes autour de la péri-ménopause. Nous étudions actuellement le rôle du microbiote digestif et dentaire sur le risque de développer des stades pré-cliniques de la PR.

L'objectif ultime de nos investigations sera d'identifier adéquatement des personnes à très haut risque de développer une PR pour leur proposer éventuellement un traitement médicamenteux préventif limité.



IRR IRF

Institute of Rheumatology Research
Institut für Rheumaforschung
Institut pour la recherche en rhumatologie



Nous sommes à la recherche de personnes ayant un proche parent atteint de polyarthrite rhumatoïde intéressées à participer à cette importante étude de dépistage. Les participants bénéficieront de nouvelles connaissances et de nouveaux développements dans la prévention de la PR et potentiels traitements de la polyarthrite rhumatoïde dès les premiers stades. Nous communiquerons les principaux résultats génétiques et sérologiques aux participants. Pour plus d'informations, visitez le site Web : www.arthritis-checkup.ch

Une page Facebook permet également de s'inscrire et de lire les dernières nouvelles : www.facebook.com/polyarthrite.rhumatoide.ch

Hérédité épigénétique dans la spondylarthrite ankylosante (maladie de Bechterew)

PD Dr. Dr. med. Caroline Ospelt, Centre Expérimental en Rhumatologie, Université de Zurich

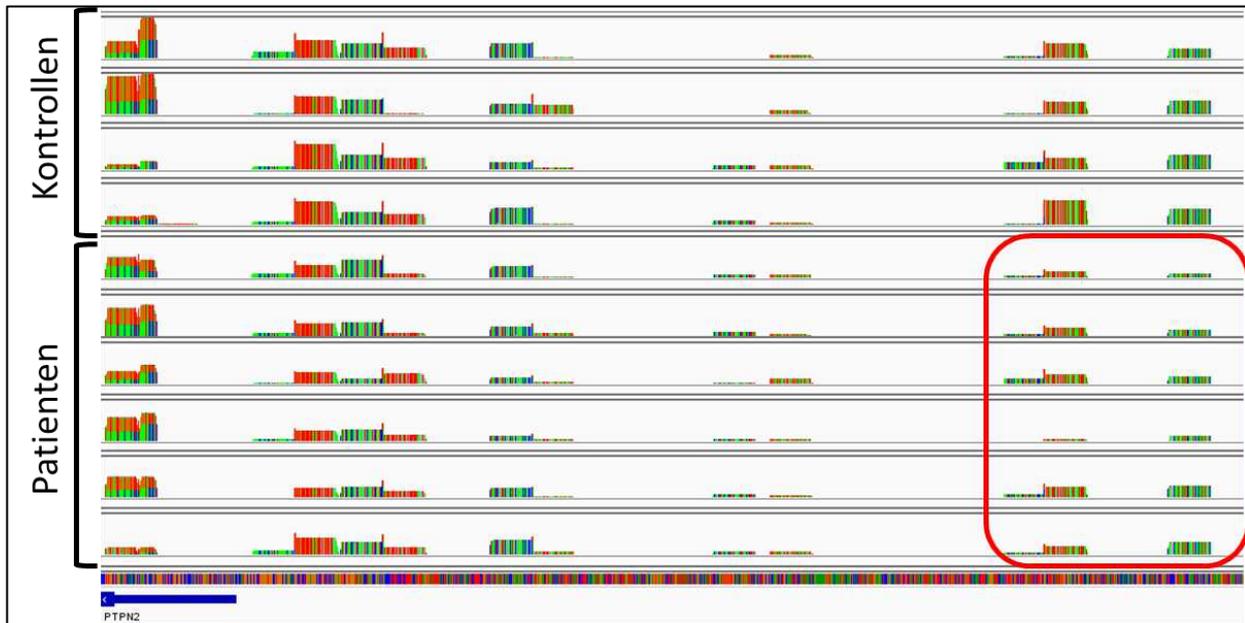
La spondylarthrite ankylosante (maladie de Bechterew) est une maladie inflammatoire chronique de l'appareil locomoteur avec un surrisque familial. La cause de cette maladie n'est toujours pas élucidée. L'apparition familiale fréquente de maladies rhumatismales ne peut s'expliquer complètement par des changements génétiques. Il est donc urgent d'étudier d'autres mécanismes de l'hérédité. Des études récentes indiquent que des changements épigénétiques, par exemple la méthylation de l'ADN dans la lignée germinale (sperme), peuvent modifier la sensibilité de la progéniture aux maladies. Les modifications épigénétiques de l'ADN peuvent être induites par l'environnement ou par les gènes de l'ADN codant. La relation entre les maladies rhumatismales chroniques et les modifications épigénétiques de la lignée germinale n'a pas encore été étudiée.

Notre étude compare l'ADN des spermatozoïdes chez des patients atteints de spondylarthrite ankylosante, chez leurs apparentés et chez des témoins sains. Ce travail permettra de mieux comprendre les causes des maladies rhumatismales. Ce projet est réalisé en collaboration avec le professeur Adrian Ciurea du département de rhumatologie et le professeur Brigitte Leeners du département d'endocrinologie et de reproduction de l'hôpital universitaire de Zürich.

Jusqu'à présent, nous avons isolé l'ADN du sperme de 23 patients et de 6 témoins sains. Des profils de méthylation de l'ADN ont été générés à partir de 4 témoins sains et de 16 patients. Une première analyse montre déjà des changements significatifs dans la méthylation de l'ADN dans le sperme des patients. Les gènes significativement hypométhylés chez les patients en comparaison aux témoins sont impliqués dans le développement du cartilage et de la colonne vertébrale. Ce résultat établit donc un lien clair entre les modifications épigénétiques des spermatozoïdes et le phénotype de la spondylarthrite ankylosante, qui affecte principalement la colonne vertébrale. Un autre résultat intéressant est l'identification dans le sperme des patients de modifications de la méthylation des gènes associés aux tumeurs gastro-intestinales. Cela pourrait expliquer la forte susceptibilité des patients atteints de spondylarthrite ankylosante aux maladies inflammatoires chroniques intestinales.

Ainsi, nos premiers résultats montrent que la spondylarthrite ankylosante est associée à des changements non aléatoires dans le sperme. Ce résultat conforte notre hypothèse, selon laquelle les changements épigénétiques dans la lignée germinale jouent un rôle dans la forte hérédité de la spondylarthrite ankylosante.

Nous prévoyons d'inclure au-moins 5 témoins sains et 5 patients supplémentaires, afin d'obtenir un effectif de 10 témoins sains et 20 patients pour l'analyse finale. Nous essaierons également d'inclure des pères et des fils, dont l'un est atteint de la maladie et l'autre non.



Exemple d'une région génique avec des marqueurs de méthylation de l'ADN (blocs rouge/vert) chez 4 témoins et 6 patients. Dans la zone entourée (carré rouge), on note la hauteur réduite des blocs dans les échantillons des patients, correspondant à une perte de méthylation de l'ADN dans cette zone. Cela pourrait avoir une influence sur la régulation d'expression du gène voisin (barre bleue).

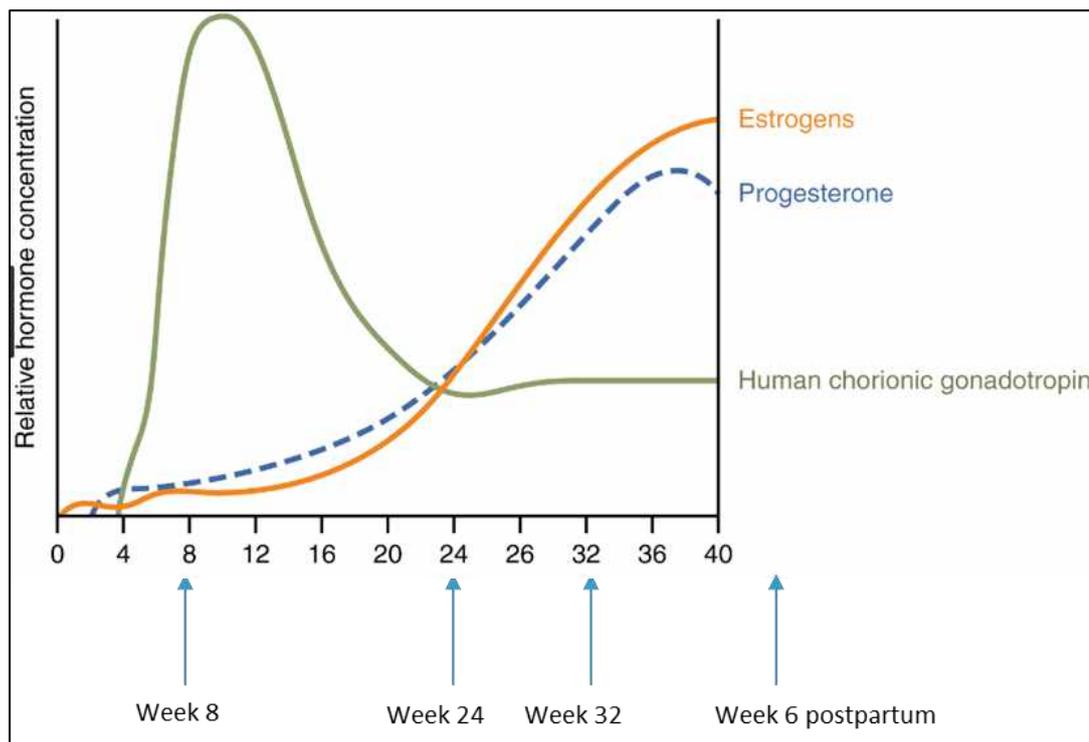
Analyse des changements épigénétiques pendant la grossesse chez les patientes atteintes de polyarthrite rhumatoïde et de lupus érythémateux disséminé

PD Dr. Dr. med. Caroline Ospelt, Centre Expérimental en Rhumatologie, Université de Zurich

La grossesse modifie l'évolution des rhumatismes. Tandis que la polyarthrite rhumatoïde (PR) est améliorée au cours de la grossesse, il existe au cours du lupus érythémateux systémique (LES) un surrisque de poussée et d'aggravation de la maladie. Les mécanismes impliqués n'ont pas encore été identifiés.

En collaboration avec le professeur Maurizio Cutolo de l'Université de Gênes, nous réalisons un prélèvement sanguin sur des femmes enceintes et non enceintes saines ainsi que sur des femmes enceintes et non enceintes atteintes de PR et de LES. Les prélèvements sanguins sont effectués à 3 reprises pendant la grossesse (semaine 8, 24, 32) et 6 semaines post-partum. Une évaluation clinique approfondie de l'activité de la maladie de la patiente est également effectuée à ces moments.

Différents paramètres d'inflammation et des hormones (par ex. progestérone, prolactine) sont mesurés dans les échantillons sanguins. Les modifications hormonales peuvent avoir une influence majeure sur les mécanismes épigénétiques. Les modifications épigénétiques du génome, comme la méthylation de l'ADN, ne modifient pas la séquence de l'ADN comme le font les mutations, mais elles déterminent si un gène est exprimé ou non dans une cellule. De plus, de petites molécules d'ARN non codantes (microARNs) influencent durablement l'expression protéique d'une cellule. Nous analyserons donc les microARNs circulants et la méthylation de l'ADN dans des cellules B isolées des sujets testés. Les cellules B sont responsables de la formation d'auto-anticorps détectés au-cours de la PR et du LES.



Evolution des concentrations de diverses hormones importantes pendant la grossesse. Les dates des prélèvements sont indiquées par des flèches.

Les données générées par cette étude contribueront à la compréhension des processus impliqués dans les modifications d'activité et d'expression de la maladie au cours de la grossesse. Cela permettra d'élucider les mécanismes impliqués dans l'amélioration de la PR au cours de la grossesse, ce qui pourrait ouvrir des pistes thérapeutiques pour tous les patients atteints de PR. Chez les patientes atteintes de LES, ce travail permettra d'identifier les facteurs impliqués dans l'aggravation de la maladie et la survenue de complications au cours de la grossesse, ce qui permettra d'identifier les patientes les plus à risque et d'adapter le suivi et la prise en charge pour améliorer la prévention de ces complications. Le recueil des échantillons est en cours et les premières analyses devraient débuter l'année prochaine.

Nouvelles approches pour le traitement de l'arthrite inflammatoire : Biologie de la nouvelle cytokine IL-38, qui appartient à la famille de l'interleukine-1

Gaby Palmer, Gaby Palmer, Faculté de Médecine de l'Université de Genève et Hôpitaux Universitaires de Genève

Les cytokines sont de petites protéines qui agissent en tant que messagers pour relayer des informations entre les cellules de notre corps, en particulier dans le système immunitaire. Certaines cytokines favorisent l'inflammation, alors que d'autres la limitent. Afin que le système immunitaire fonctionne correctement, le maintien d'un bon équilibre entre les cytokines pro- et anti-inflammatoires est essentiel. En effet, un excès de signaux pro-inflammatoires peut conduire au développement de pathologies autoimmunes, telles que la polyarthrite rhumatoïde ou le psoriasis.

Le but de ce projet est d'étudier la biologie de la cytokine IL-38. Cette molécule est produite naturellement par des cellules de notre peau, appelées kératinocytes, mais son rôle dans le contrôle des réponses immunes est encore méconnu. Notre hypothèse de travail est que l'IL-38 agit comme un inhibiteur naturel de l'inflammation et pourrait posséder des propriétés thérapeutiques dans des maladies inflammatoires chroniques. Dans le cadre de ce projet, nous souhaitons approfondir nos connaissances concernant la production, le mode d'action et les propriétés anti-inflammatoires de l'IL-38.

Au cours de l'année écoulée, nous avons généré divers outils, parmi lesquels des kératinocytes génétiquement modifiés ou encore un système de culture en 3D qui nous permet de reconstituer un épiderme in vitro à partir de kératinocytes humains. Ces modèles expérimentaux nous permettent de visualiser l'IL-38 et ses interactions avec des protéines partenaires et d'étudier ses effets sur la croissance, la survie et la fonction cellulaire. Nos premiers résultats indiquent

que l'IL-38 se trouve notamment à la périphérie des kératinocytes, où elle interagit avec une protéine nommée destrine qui intervient dans le contrôle de la forme et du mouvement des cellules.

Les expériences prévues dans le cadre de ce projet nous permettront de recueillir des connaissances fondamentales importantes concernant la fonction et les mécanismes d'action de l'IL-38. Nous espérons qu'une meilleure compréhension de la biologie de cette cytokine mènera à l'élaboration de nouvelles stratégies thérapeutiques pour venir en aide aux patients qui ne répondent pas, ou incomplètement, aux traitements disponibles actuellement.

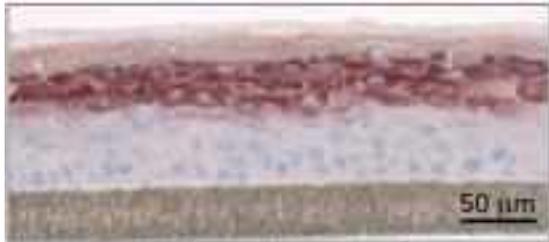


Figure 1: La présence de filaggrine (en brun), qui est une protéine clé de l'enveloppe cornée, dans la couche supérieure d'un épiderme humain reconstitué in vitro témoigne d'une bonne maturation des kératinocytes.

Contributions des inflammasomes dans l'arthrite juvénile idiopathique systémique

Professeur Fabio Martinon, Institut de biochimie, Université de Lausanne (UNIL) et Dr. med. Katerina Theodoropoulou, Unité romande de rhumatologie pédiatrique, Département femme-mère-enfant, Centre hospitalier universitaire vaudois (CHUV)

L'arthrite idiopathique juvénile d'apparition systémique (SOJIA) est une maladie auto-inflammatoire potentiellement débilante qui affecte les enfants. Comme beaucoup d'affections auto-inflammatoires systémiques, SoJIA n'a pas de marqueurs diagnostiques spécifiques ni de traitements ciblés, et peut entraîner des complications graves et une invalidité à long terme. Par conséquent, il existe un besoin d'améliorer les stratégies diagnostiques et thérapeutiques chez ces patients. Cela souligne la nécessité de mieux comprendre les mécanismes immunologiques à l'origine de l'auto-inflammation chez l'homme. Cependant, la plupart des recherches dans ce domaine portent sur des souris sans incidence directe sur les maladies humaines. La plupart des mécanismes régulateurs de l'inflammation chez l'homme diffèrent considérablement des modèles animaux. Par conséquent, l'utilisation de souris pour ce type de recherche peut induire en erreur en limitant le transfert des résultats en applications cliniques. À ce stade du projet, nous avons développé un modèle cellulaire robuste basé sur une lignée de cellules humaines, afin d'étudier les mécanismes inflammatoires chez l'homme. Nous avons pu démontrer le potentiel de ce modèle pour étudier les voies de signalisation impliquées dans l'auto-inflammation. De plus, ces cellules ont été modifiées génétiquement pour divers composants de l'inflammasome et leurs régulateurs, démontrant ainsi l'impact de chaque gène sur l'activation de l'inflammasome. En parallèle, nous avons développé de nouvelles méthodes moléculaires pour l'identification des régulateurs potentiels de l'inflammasome tels que NEK7, SGT1, HSP90 et nous avons identifié de nouveaux variant d'épissage de NLRP3 qui pourraient jouer un rôle important dans la pathogenèse de SoJIA et d'autres conditions auto-inflammatoires systémiques.

Progrès:

A ce stade, nous avons atteint les objectifs suivants :

- 1) Identification d'une lignée cellulaire de laboratoire humain compétente pour l'activation de l'inflammasome. Cette lignée présente l'avantage d'être génétiquement modifiable.
- 2) Étude des mécanismes de régulation humaine impliqués dans l'auto-inflammation.
- 3) Collecte d'échantillons de patients et expérimentation pilote.

Au cours de nos travaux préliminaires, nous avons étudié différentes lignées de cellules monocytaires humaines et confirmé que les cellules U937 sont compétentes pour l'activation de l'inflammasome. Ces cellules présentent des mécanismes de régulation d'intérêt et sont génétiquement modifiables. Nous avons pu générer des cellules U937 déficientes pour les gènes suivants : ASC, NLRP3, NEK7, SGT1, HSP90 et CARD8; la délétion génétique d'autres gènes impliqués dans l'activation et la régulation de l'inflammasome est en cours.

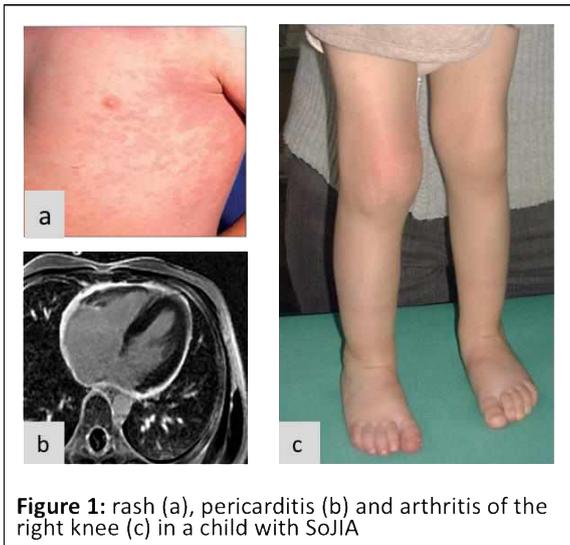


Figure 1: rash (a), pericarditis (b) and arthritis of the right knee (c) in a child with SoJIA

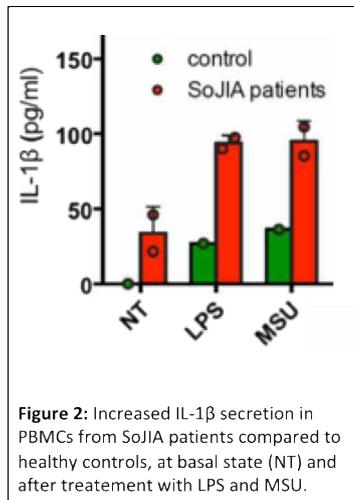


Figure 2: Increased IL-1β secretion in PBMCs from SoJIA patients compared to healthy controls, at basal state (NT) and after treatment with LPS and MSU.

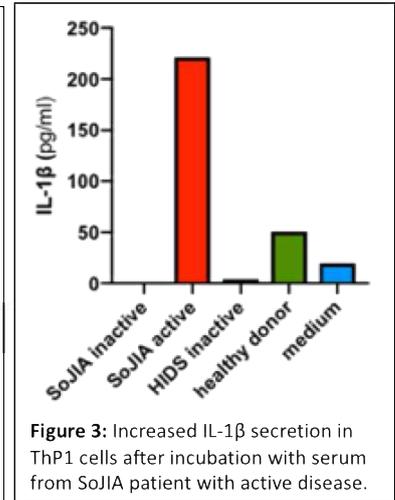


Figure 3: Increased IL-1β secretion in ThP1 cells after incubation with serum from SoJIA patient with active disease.

En parallèle, nous avons identifié de nouveaux variants d'épissage de NLRP3 dans des lignées cellulaires de laboratoire ainsi que dans des monocytes primaires de patients SoJIA et de donneurs en bonne santé. Nous avons pu reconstituer les cellules U937 inactivées NLRP3 avec ces variant d'épissage et mettre en place un protocole analysant leur fonction dans l'activation de l'inflammasome.

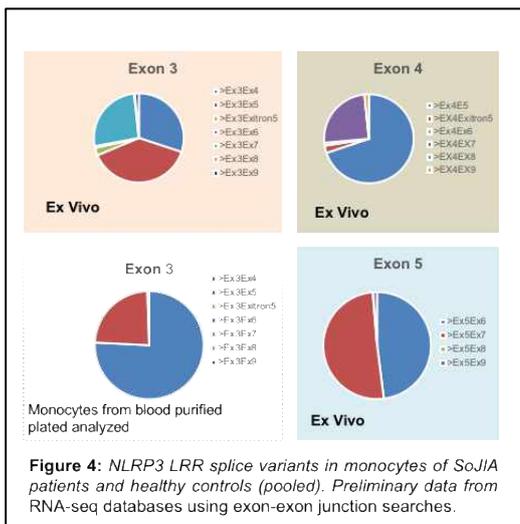


Figure 4: NLRP3 LRR splice variants in monocytes of SoJIA patients and healthy controls (pooled). Preliminary data from RNA-seq databases using exon-exon junction searches.

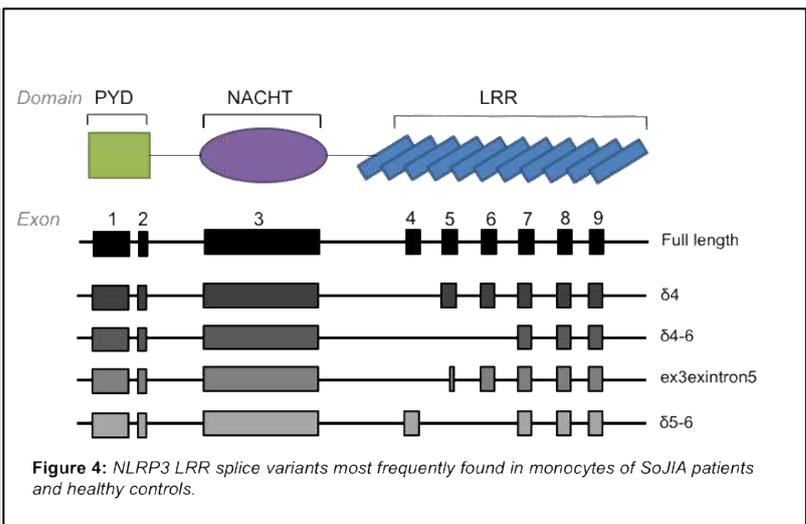


Figure 4: NLRP3 LRR splice variants most frequently found in monocytes of SoJIA patients and healthy controls.

Les données préliminaires suggèrent un rôle important de ces variant dans l'activation et la régulation de l'inflammasome, avec des implications potentielles dans les maladies auto-inflammatoires systémiques. De plus, nous avons développé de nouvelles méthodes moléculaires pour la détection de régulateurs potentiels de l'inflammasome tels que les protéines humaines appelées POP et COP.

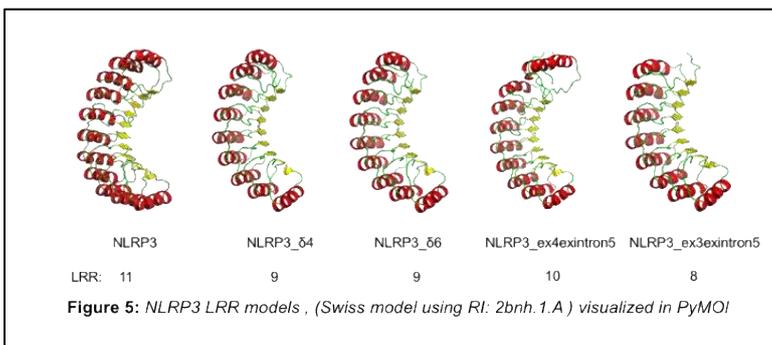


Figure 5: NLRP3 LRR models. (Swiss model using RI: 2bnh.1.A) visualized in PyMOL

études fonctionnelles en cours.

RAPPORT DE LA DIRECTION

Collecte de fonds et relations publiques

Après la décision de l'Assemblée générale de fusionner avec la Fondation Rheumasearch, les efforts se sont concentrés sur la mise en œuvre opérationnelle de cette fusion. Le projet Palmer examinant le rôle de la cytokine IL-38 sous la direction du Prof. Gabay pourra être entièrement financé durant 3 ans. Un nouveau projet à l'Université de Zurich, qui examine les effets de la grossesse chez les femmes atteintes de lupus et de polyarthrite rhumatoïde, a également obtenu un financement initial et pourra alors commencer.

Les finances

Le financement des projets en 2018/19 a été légèrement inférieur à celui de l'an dernier. Mais dans le cadre de l'intégration de l'Institut dans la Fondation Rheumasearch, un projet de l'Université de Zurich a été développé.

	2018/19	2017/18
Dépôts bancaires	89'217	Fr. 320'729
Dépenses pour projets	370'860	Fr. 642'122
Dons accordés (sans paiement direct à Uni ZH CHF 167'563)	229'923	Fr. 389'013
Charges d'administration et collecte de fonds	94'300	Fr. 112'892

Les comptes complets sont disponibles sur demande : info@irr-research.org

DONS

Rheumasearch (anciennement l'Institut pour la recherche en rhumatologie) est une organisation à but non lucratif exonérée d'impôts en application de l'Art. 33 §1 de la loi fédérale sur l'impôt fédéral direct (LIFD, SR 642.11).

Nos détails de compte pour les dons :

IBAN: CH470024024036634001Q à UBS, Genève

Propriétaire du compte : Fondation Rheumasearch, Genève

REMERCIEMENTS

Les organisations suivantes ont soutenu l'Institut pour la recherche en rhumatologie par des dons généreux. Gebauer Stiftung, Elisabetta et Jacques Tabord-Francetti Stiftung, Mäxi-Foundation, la Fondation Jean et Linette Warnery, Spendenstiftung Bank Vontobel, die Maiores Stiftung, die Hirzel Stiftung und die Medicor Stiftung.

L'Institut a en outre reçu de généreux dons de la part d'organisations qui ne souhaitent pas être citées et d'innombrables dons de particuliers.

Sans ces dons, notre travail ne serait pas possible. Nos sincères remerciements à toutes les donatrices et à tous les donateurs pour leur précieux engagement !

CONTACT

Prof. Dr. Cem Gabay, Président
 Tel. +41 22-372 35 00
 E-mail : Cem.Gabay@hcuge.ch

Fontanet & Schöni & Eckert
 Notaires
 Case Postale 3222
 57, rue du Rhône
 CH- 1211 Genève 3 Rive