

OX40L : nouvelle cible thérapeutique de la fibrose

La Sclérodémie systémique (ScS) est une maladie auto-immune orpheline. Elle est caractérisée par une atteinte vasculaire et une fibrose touchant la peau et les organes internes. La ScS est une maladie sévère avec une surmortalité significative, liée à son atteinte cardio-pulmonaire. Jusqu'à présent, aucun essai thérapeutique n'a permis de démontrer qu'un produit puisse avoir une action anti-fibrosante dans ce contexte.

Un chercheur de la faculté, Yannick ALLANORE, vient de publier un article sur la prévention des fibroses dermique et pulmonaire, ainsi que l'hypertension artérielle pulmonaire.



TNFSF4 a été identifié comme facteur de susceptibilité génétique à la ScS. TNFSF4 code pour OX40 ligand (OX40 L). Bloquer OX40L, cette molécule de co-stimulation permettant d'activer et de polariser les lymphocytes T, s'est avéré prometteur dans différents modèles pré-cliniques de maladies auto-immunes. Ce blocage offrirait l'avantage d'être une thérapie ciblant uniquement les lymphocytes T récemment activés et pathogènes, évitant ainsi une immunosuppression globale, contrairement aux biothérapies actuellement disponibles en rhumatologie.

L'équipe

Yannick ALLANORE, INSERM U1016, Institut Cochin, Université Paris Descartes et Hôpital Cochin, Pole appareil locomoteur, travaille avec son équipe sur la génétique du système immunitaire et les rhumatismes inflammatoires.

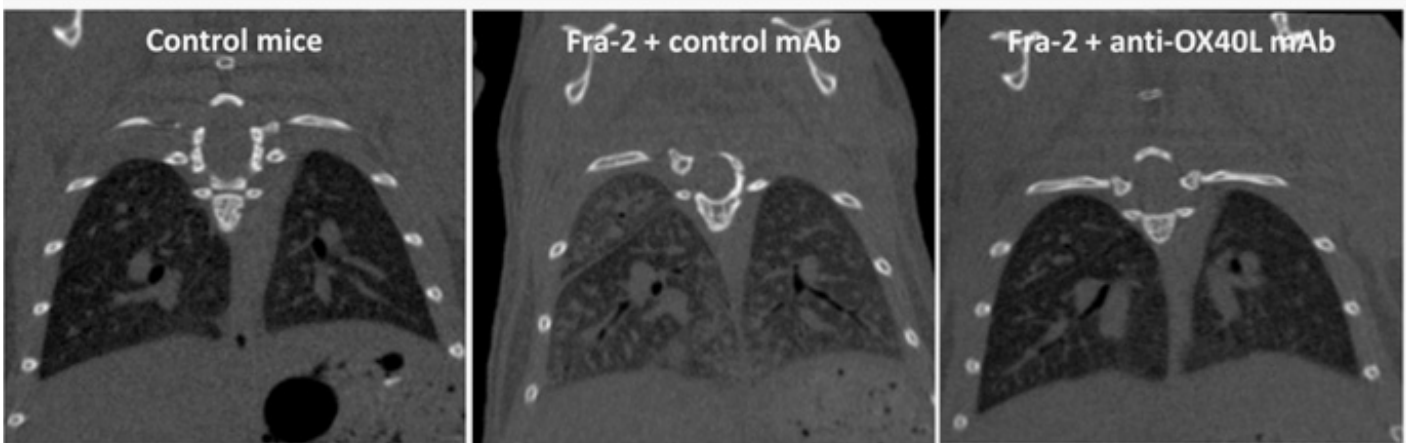
Il vient de publier les résultats de l'étude dans la revue *Proceedings of the National Academy of Sciences* en juin 2016.



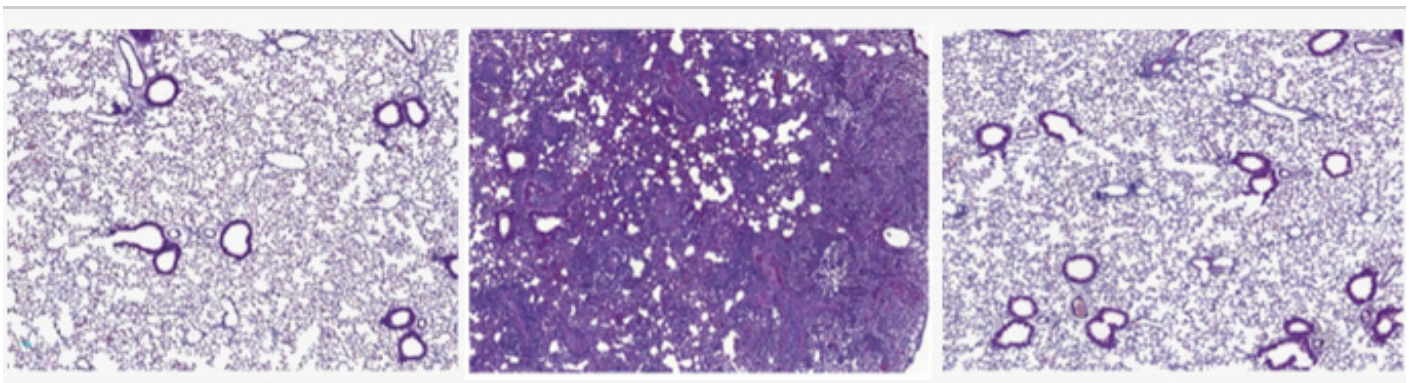
L'équipe de Yannick ALLANORE
© Allanore

L'étude

Tout d'abord, l'équipe a observé une surexpression de la protéine OX40L dans le derme et dans les sérums des patients ScS, en particulier dans les formes sévères de la maladie.



Etude en micro-scanner de l'atteinte pulmonaire interstitielle qui est fortement réduite chez les souris transgéniques Fra2 traitées par anticorps monoclonal anti-OX40L
© Allanore



Etude histologique qui montre une réduction des lésions pulmonaires interstitielles chez les souris transgéniques Fra2 traitées par anticorps anti-OX40L
© Allanore

Une étude longitudinale a été effectuée sur des sérums collectés chez un groupe de patients. Elle a montré que la forme soluble d'OX40L pourrait être un potentiel biomarqueur dans la ScS. Cela permettrait d'identifier les patients à risque de progression sévère, en particulier à risque de développement ou progression d'une fibrose pulmonaire.

Ces résultats ont été également confirmés dans une cohorte Norvégienne indépendante.



« Ces données, mettant en exergue le rôle d'OX40L dans la fibrose, nous ont incités à évaluer l'efficacité d'une thérapie ciblée anti-OX40L dans la ScS, par l'utilisation de modèles murins complémentaires de la maladie »

Yannick ALLANORE

MD, PhD, Rhumatologie A et INSERM U1016, Institut Cochin

2 approches complémentaires :

- souris invalidées pour OX40L
- anticorps monoclonal neutralisant anti-OX40L dans le modèle de fibrose dermique induite par la bléomycine

ont montré l'intérêt du blocage d'OX40L pour prévenir mais aussi pour faire régresser la fibrose dermique préexistante.

L'étude des voies modulées par OX40L a mis en avant l'infiltrat inflammatoire et le relargage de cytokines pro-fibrotiques (IL-6 et TNF- α). De plus, le blocage d'OX40L semblait prévenir la fibrose dermique en inhibant l'activation des fibroblastes dépendant de la voie de signalisation AP-1.

Etant donné le rôle clé en clinique de l'atteinte d'organe, l'approche a été enrichie par l'utilisation de souris transgéniques Fra2. En effet, celles-ci sont un nouveau modèle de ScS, caractérisées par une fibrose pulmonaire inflammatoire et une HTAP.

L'effet de l'anticorps anti-OX40L a été remarquable dans ce contexte : mise en évidence au scanner et à l'histologie d'une réduction significative de la fibrose pulmonaire (figure) diminution du remodelage vasculaire et des signes d'HTAP.

Ainsi, ces résultats suggèrent que le blocage d'OX40L pourrait être un traitement potentiel dans la ScS et peut-être dans d'autres maladies fibrosantes. Par ailleurs, OX40L apparaît comme un biomarqueur prometteur prédictif d'une aggravation de la fibrose pulmonaire, qui est la principale cause de mortalité au cours de la ScS.

Lexique

OX40L : OX40 ligand, molécule de co-stimulation permettant d'activer et de polariser les lymphocytes T

ScS : sclérodémie systémique

HTAP : Hypertension Artérielle Pulmonaire

TNFSF4 : Tumor Necrosis Factor Superfamily Member 4

Source

Article

- Titre : *OX40L blockade protects against inflammation-driven fibrosis*
- Revue : *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 13 juin 2016
- Auteurs : Elhai M, Avouac J, Hoffmann-Vold AM, Ruzehaji N, Amiar O, Ruiz B, Brahiti H, Ponsoye M, Fréchet M, Burgevin A, Pezet S, Sadoine J, Guilbert T, Nicco C, Akiba H, Heissmeyer V, Subramaniam A, Resnick R, Molberg Ø, Kahan A, Chiocchia G, Allanore Y.

LIEN
[Article original en anglais](#)

Contacts

Yannick ALLanore

Tél : 01 58 41 25 63

Site internet : page de l' [équipe Y. Allanore](#) « Genetics of the immune system and chronic inflammatory rheumatic diseases » (site en anglais).