

## TNIP1, PSORS1C1 ET RHOB : NOUVEAUX LOCI DE SUSCEPTIBILITE A LA SCLERODERMIE SYSTEMIQUE



La sclérodémie systémique appartient au groupe des maladies systémiques auto-immunes. Sa prévalence est de l'ordre de 10 à 20 cas pour 100 000 habitants. Elle est caractérisée par une fibrose qui au stade ultime touche le réseau microcirculatoire et de nombreux tissus et organes dont le derme, le poumon et le cœur. Si la production excessive de matrice extra-cellulaire caractérise le stade avancé de la maladie, les lésions précoces touchent le réseau vasculaire et le système immunitaire impliquant à la fois l'immunité innée et adaptative. Le modèle génétique répond à la définition des maladies complexes avec l'interaction de facteurs de susceptibilité génétique et environnementaux.

Nous avons réalisé une approche génome entier avec une stratégie en 2 temps. L'étape 1 a consisté en un génotypage à l'aide de la puce Illumina Human610-Quad de 654 malades avec sclérodémie systémique et de 531 contrôles, auxquels ont été ajoutées les données disponibles de 2003 contrôles issus de la cohorte 3C (Ph. Amouyel et coll, Lille). Les 17 SNPs les plus fortement associés à l'étape 1 ont été ensuite génotypés chez 1682 cas de sclérodémie systémique et 3926 contrôles. Le signal d'association répliqué le plus fort est porté par le locus HLA *DQB1* (rs9275224,  $P=9.2 \times 10^{-8}$ , OR=0.69, 95%CI[0.60-0.79]), ce qui était déjà connu. Un autre signal d'association répliqué a été observé dans la région HLA pour le gène *PSORS1C1* ( $P$  value globale= $5.7 \times 10^{-10}$ , OR:1.25) qui est un facteur de susceptibilité du psoriasis. En dehors de HLA, une association a été montrée pour les loci *RHOB* ( $P=3.2 \times 10^{-6}$ , OR:1.21) et *TNIP1* ( $P=4.7 \times 10^{-9}$ , OR:1.31). Ce dernier gène est connu pour être un facteur de susceptibilité du psoriasis et du lupus.

Ces résultats confortent ainsi l'implication de facteurs d'auto-immunité partagée dans la sclérodémie systémique. *TNIP1* code pour une protéine régulatrice de A20 qui régule elle-même négativement la signalisation de NFkB, facteur de transcription régissant de nombreux mécanismes cellulaires, prépondérant dans les phénomènes inflammatoires. Des tests *in vitro* ont montré une diminution de l'expression de l'ARNm et de la protéine TNIP1 par des fibroblastes dermiques issus de patients sclérodermiques : l'utilisation de protéine recombinante a permis de moduler *in vitro* la synthèse de protéine matricielle par des fibroblastes sains et issus de malades avec sclérodémie.

Ainsi, ces résultats suggèrent un lien entre la voie NFkB et l'activation fibroblastique, ouvrant ainsi une perspective dans les relations entre inflammation et fibrose.

Ce travail est le fruit d'une collaboration entre les Universités Paris Descartes (INSERM U781, Necker, INSERM U1016, Cochin) et Paul Sabatier de Toulouse (INSERM U563, CHU Purpan) avec la contribution de nombreuses équipes de recherche et hôpitaux français et européens. Ce projet a été réalisé grâce à un soutien de l'ANR dans le cadre de l'appel d'offre GENOPATH.

*Légende image : la sclérodémie systémique peut entraîner une remodelage vasculaire et une déstructuration du réseau circulatoire artériolaire et artériel conduisant à des phénomènes ischémiques critiques.*

GENOMEWIDE SCAN IDENTIFIES TNIP1, PSORS1C1 AND RHOB AS NOVEL RISK LOCI FOR SYSTEMIC SCLEROSIS.

Yannick Allanore, Mohamad Saad, Philippe Dieudé, Jérôme Avouac, Jorg HW Distler, Philippe Amouyel, Marco Matucci-Cerinic, Gabriella Riemekasten, Paolo Airo, Inga Melchers, Eric Hachulla, Daniele Cusi, H-Erich Wichmann, Julien Wipff, Jean-Charles Lambert, Nicolas Hunzelmann, Kiet Tiev, Paola Caramaschi, Elisabeth Diot, Otylia Kowal-Bielecka, Gabriele Valentini, Luc Mouthon, László Czirják, Nemanja Damjanov, Erika Salvi, Costanza Conti, Martina Müller, Ulf Müller-Ladner, Valeria Riccieri, Barbara Ruiz, Jean-Luc Cracowski, Luc Letenneur, Anne Marie Dupuy, Oliver Meyer, André Kahan, Arnold Munnich, Catherine Boileau, Maria Martinez. PLoS Genet 7(7): e1002091

**CONTACT CHERCHEUR :**

[Pr Yannick ALLANORE](#)

Université Paris Descartes

Rhumatologie A & INSERM U1016

Hôpital Cochin

27 rue Faubourg Saint Jacques

75014 Paris France

Tel: +33 158 41 25 63

Fax: +33 158 41 26 24