

LGB

Laboratoire de génét et biologie cellu

MÉCANISMES ET ACTEURS MOLÉCULAIRES DE LA RÉPONSE INTESTINALE À L'INFECTION EN CONTEXTE HLA-B27.

Responsable : Isabelle Guéna

Mots clés : spondylarthrite, HLA-B27, immunité innée, homéostasie intestinale, BMP, TGF-, drosophile

Nous avons acquis une expertise dans l'utilisation de la drosophile pour explorer les événements moléculaires et cellulaires impliqués dans des pathologies humaines. Ainsi une partie de nos projets concerne l'étude d'un facteur génétique majeur de prédisposition à la spondylarthrite ankylosante. Les spondylarthrites (SpA) constituent un groupe de troubles inflammatoires chroniques des articulations. Elles présentent une composante héréditaire importante, l'allèle HLA-B27 du complexe majeur

d'histocompatibilité (CMH). Cependant, les mécanismes par lesquels HLA-B27 contribue à la SpA restent mal compris, malgré cinquante années de recherche sur le sujet. Ces recherches ont mis en avant les effets non canoniques, indépendants de son rôle dans l'immunité adaptative, de l'antigène HLA-B27. En collaboration avec l'équipe du Pr Breban (U1173, INSERM-UVSQ), nous avons développé un modèle de drosophile permettant d'étudier, *in vivo*, les effets d'HLA-B27 au niveau cellulaire et sur l'immunité innée. Une approche génétique nous a notamment permis de montrer que HLA-B27 interagit avec des récepteurs des voies de signalisation TGF, ce qui pourrait perturber la différenciation et la régulation des lymphocytes T CD4+ (Grandon et al. 2019, Lauraine et al. 2024). Cette interaction a été retrouvée dans les cellules de patients. La poursuite de ces travaux financés par l'ANR nous a permis de mettre en place les outils génétiques nécessaires à l'étude de l'effet d'HLA-B27 au niveau intestinal. Nos travaux en cours visent à comprendre pourquoi cette pathologie rhumatismale est fortement associée à des maladies inflammatoires de l'intestin (MICI).

Grandon et al. (2019) *Annals of the Rheumatic Diseases*, doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215832 (hal-02975533)

Lauraine et al. (2024) *Arthritis Research and Therapy*, doi: 10.1186/s13075-024-03370-1. hal-04362225