

Implication de la fibrilline-1 au cours de la sclérodermie systémique

Wipff J^{1,2}, Avouac J^{1,2}, Varret M², Kahan A¹, Boileau C^{2,3}, Allanore Y^{1,2}.

¹ Paris Descartes Université, Rhumatologie A, Hôpital Cochin, AP-HP, Paris, France.

² INSERM U781, Paris Descartes Université, Hôpital Necker, Paris, France.

³ Service de biochimie, UVSQ, Faculté médicale, A. Paré, AP-HP, Boulogne-Billancourt, France.

Introduction : La sclérodermie systémique (ScS) est une maladie rare multifactorielle qui se caractérise essentiellement par une fibrose généralisée vasculaire et tissulaire. Il existe de nombreux arguments (modèle animal *Tsk1*, genome scans humains, présence auto-anticorps anti-fibrilline) laissant penser que la ScS pourrait appartenir au groupe des fibrillinopathies et que la fibrilline-1 (FBN-1) pourrait être un acteur dans sa pathogénie même si récemment nous n'avons pu identifier de marqueur génétique associés à la maladie chez les Caucasiens (J Rheumatol 2008).

Objectif : Etudier l'expression tissulaire et cellulaire de la FBN-1 au cours de la ScS.

Matériel et méthodes : Les anomalies quantitatives du réseau microfibrillaire ont été évaluées par microscopie électronique (ME) sur biopsies cutanées en peau saine et en peau lésée de patients ScS comparées à des témoins. *In vitro*, le réseau microfibrillaire a été étudié par immunofluorescence (microscopie optique et confocal) sur cultures de fibroblastes issus de peau saine et lésée de patients ScS (n=6), de témoins sains (n=5) et de témoins Marfan (mutation sur le gène *FBN1* connue ; n=4). La FBN-1 était marquée par FITC après 6 jours sans et avec activation par du TGFbeta (10ng/μl). La production de FBN-1 par les fibroblastes a également été étudiée par Western Blot. Les protéines étaient extraites à partir de cultures de fibroblastes soumis ou non à 6 jours d'activation par du TGFbeta (10ng/μl).

Résultats : L'étude en ME montre une diminution du réseau microfibrillaire chez les patients ScS en peau saine et lésée comparés aux témoins sains. Cette altération n'est pas expliquée *in vitro* par un défaut de synthèse par les fibroblastes en culture. L'immunofluorescence montre des aspects de réseau microfibrillaire et une expression de FBN-1 similaires entre les patients ScS (peau saine et lésée) et les témoins que ce soit sans ou avec activation par le TGFbeta : après activation cytokinique, le réseau microfibrillaire marqué par la FBN-1 semble plus dense et mieux organisé chez tous les échantillons. Ces données sont confirmées par l'étude en Western Blot qui montre une absence de différence de quantité de FBN-1 entre les témoins et les patients ScS que ce soit sans ou avec activation par le TGFbeta. Par contre, on confirme une augmentation quantitative de la protéine FBN-1 après activation par le TGFbeta pour l'ensemble des échantillons. Les fibroblastes de Marfan comme attendu ont un important défaut de synthèse de FBN-1.

Discussion : La diminution *in vivo* du réseau microfibrillaire dermique chez les patients avec ScS ne semble pas expliquée *in vitro* par un défaut net de synthèse de FBN-1 en comparaison de témoins sains. L'explication pourrait résider dans des anomalies qualitatives de FBN-1 ou un excès de dégradation *in situ*.

Ce travail a été soutenu par l'Association des Sclérodermiques de France, l'INSERM, l'Agence Nationale pour la Recherche (grant R07094KS).