













Place de l'efferocytose macrophagique dans la physiopathologie de la sclérodermie systémique et potentielles implications thérapeutiques

Dr Alain Lescoat Dr Valérie Lecureur

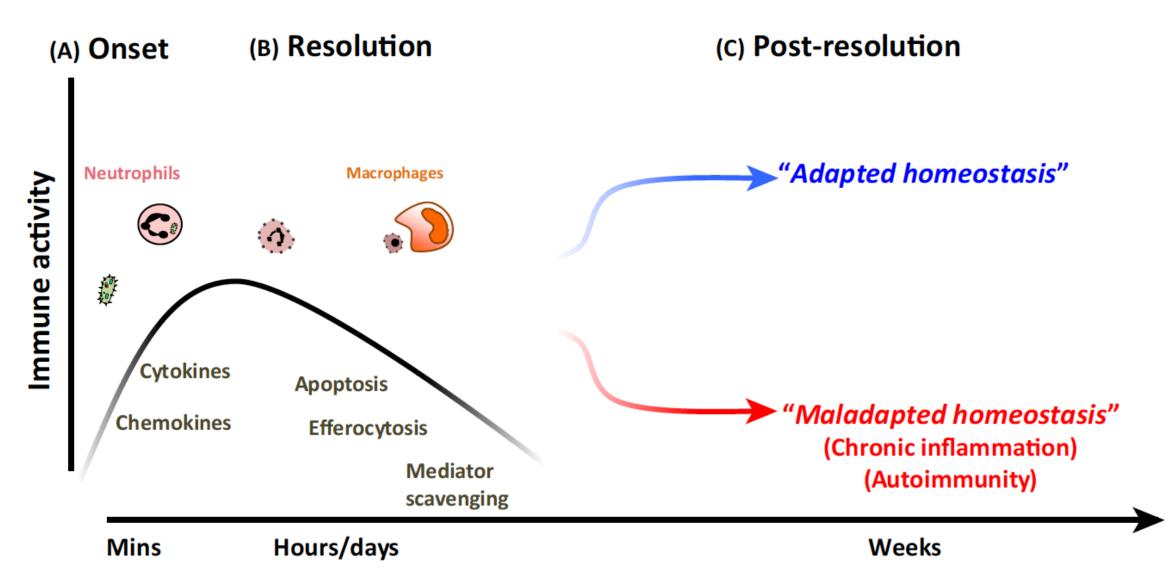
Institut de Recherche en Santé Environnement et Travail, UMR-INSERM 1085

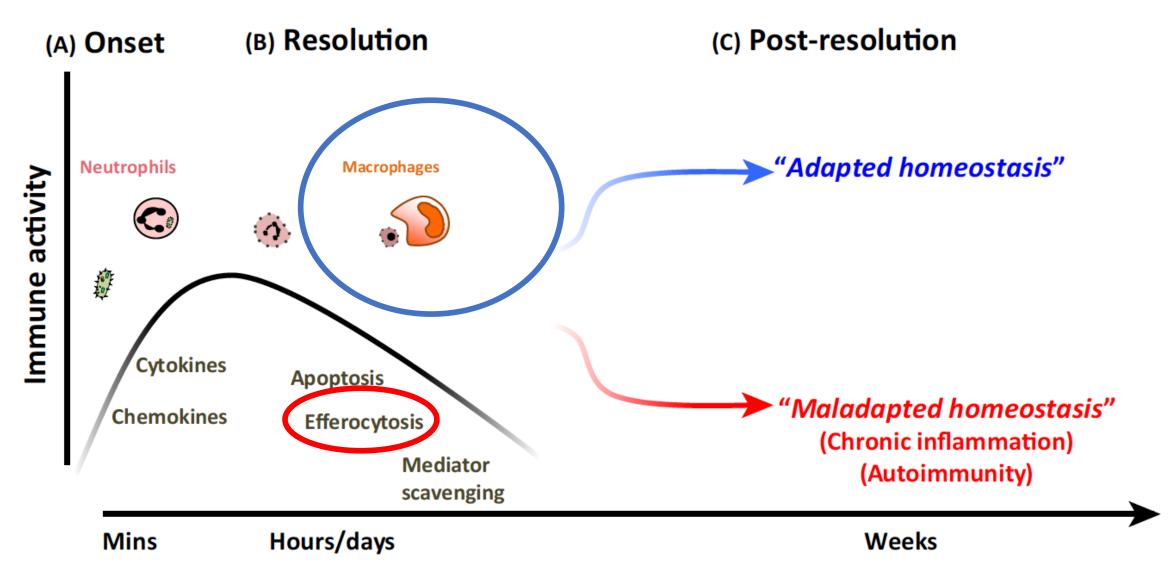
Equipe 1 : Barrière pulmonaire et contaminants environnementaux (Pr O. Fardel)

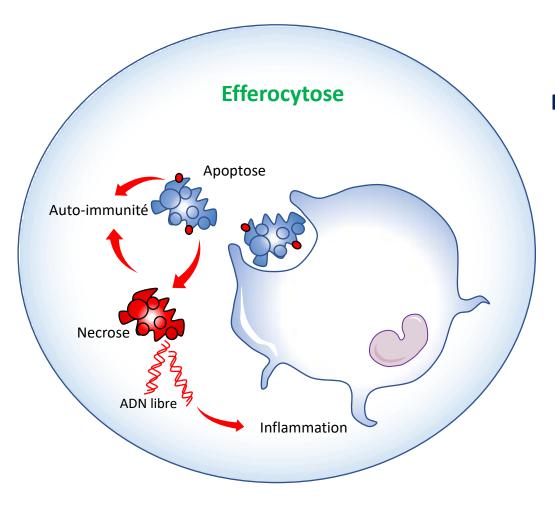
Service de Médecine Interne & Immunologie Clinique

CHU Rennes (Pr Patrick Jégo)

Introduction Résultats Perspectives







Défaut d'Efferocytose macrophagique au cours :

Lupus Erythémateux systémique

Janko C et al. Autoimmun Rev 2008

Gougerot-Sjögren

Manoussakis et al. Plos One 2014

Vascularites à ANCA anti-PR3

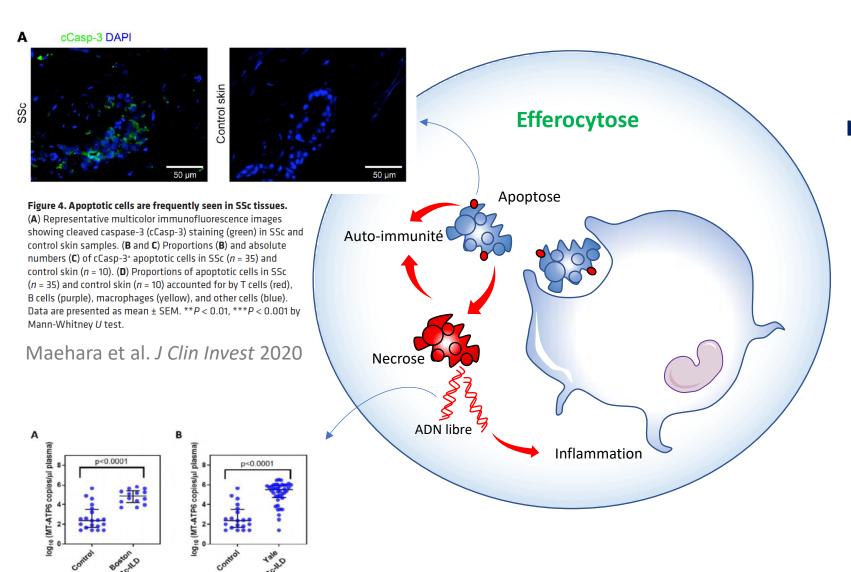
Millet et al. J Clin Invest 2015

Sclérodermie systémique

Ballerie et al. Immunol and Cell biol 2018

Financement GFRS 2016

Introduction Résultats Perspectives



Ryu et al. Arthritis & Rheumatol 2020

Défaut d'Efferocytose macrophagique au cours :

Lupus Erythémateux systémique

Janko C et al. Autoimmun Rev 2008

Gougerot-Sjögren

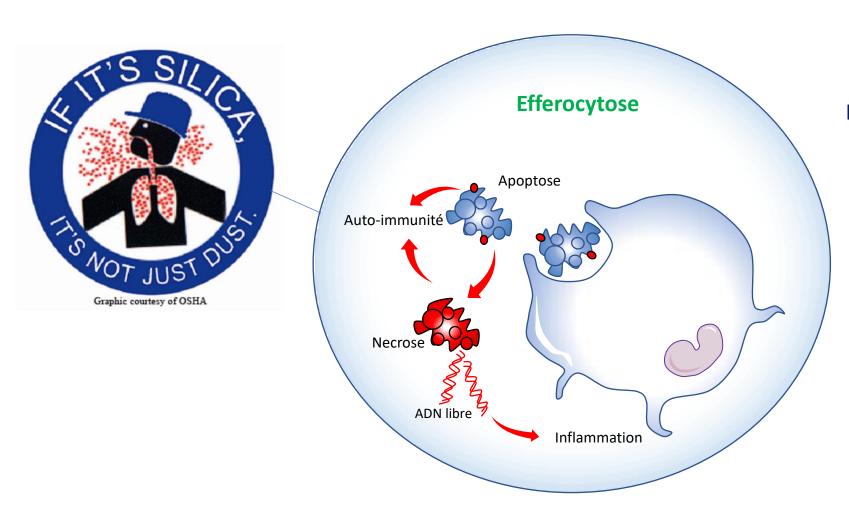
Manoussakis et al. Plos One 2014

Vascularites à ANCA anti-PR3 Millet et al. J Clin Invest 2015

Sclérodermie systémique

Ballerie et al. Immunol and Cell biol 2018

Financement GFRS 2016



Défaut d'Efferocytose macrophagique au cours :

Lupus Erythémateux systémique

Janko C et al. Autoimmun Rev 2008

Gougerot-Sjögren

Manoussakis et al. Plos One 2014

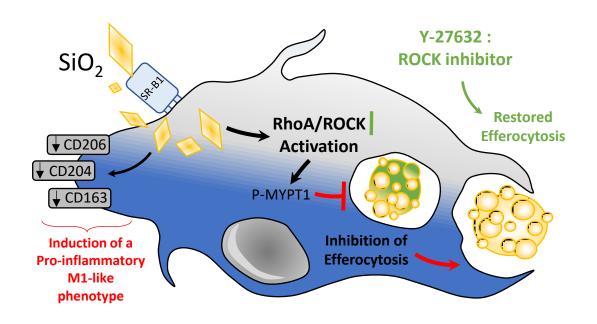
Vascularites à ANCA anti-PR3

Millet et al. J Clin Invest 2015

Sclérodermie systémique

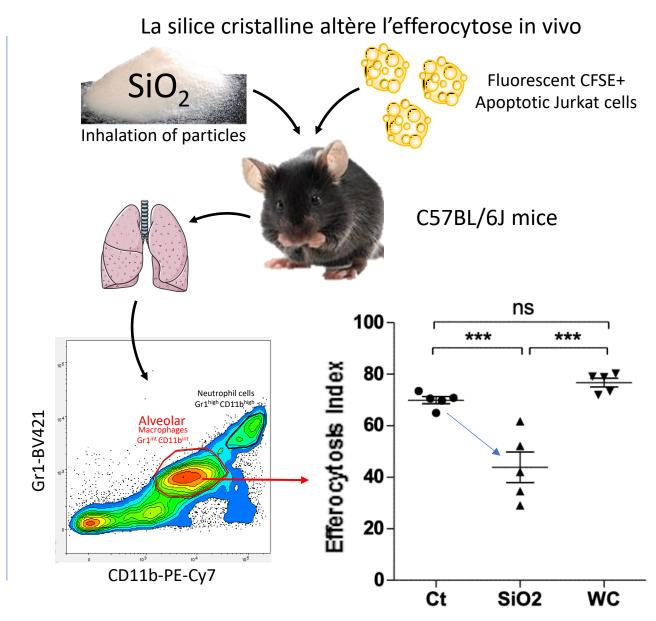
Ballerie et al. Immunol and Cell biol 2018

Financement GFRS 2016



In vitro:

1-l'inhibition de la voie RhoA/ROCK permet de limiter les effets de la silice cristalline



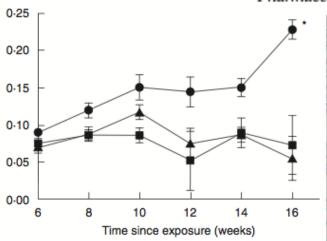


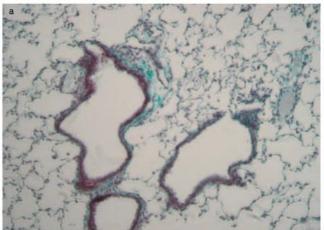
Clin Exp Immunol 2003;131:415-421

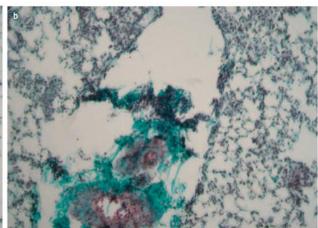
Silica accelerated systemic autoimmune disease in lupus-prone New Zealand mixed mice

J. M. BROWN*, A. J. ARCHER*, J. C. PFAU* & A. HOLIAN* *Center for Environmental Health Sciences, Department of Pharmaceutical Sciences, The University of Montana, Missoula, USA





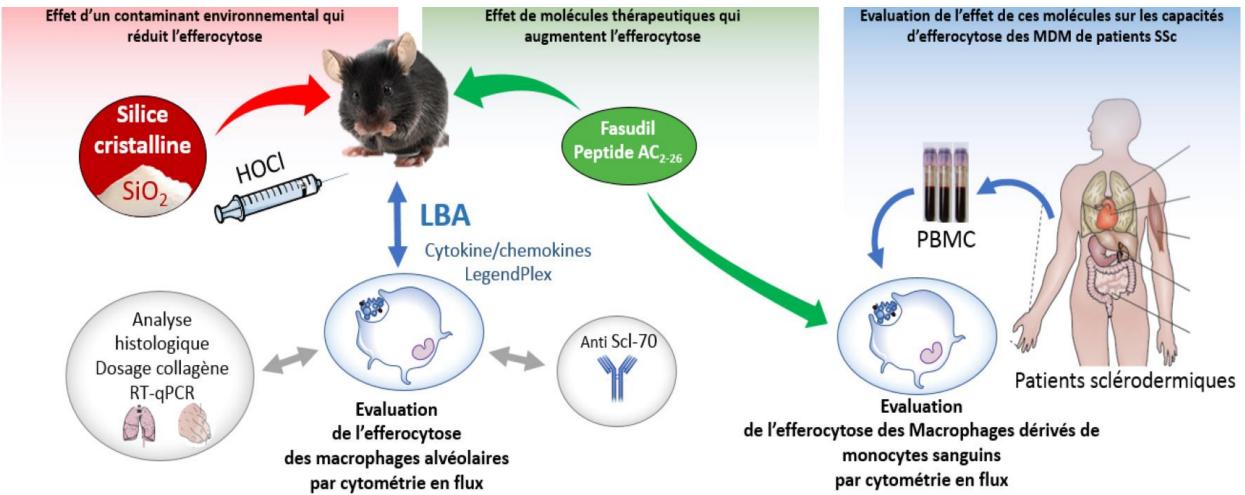




Modèles induits

Questions thérapeutiques

Démarche translationnelle ation de l'effet de ces molécules sur les capaci



Questions thérapeutiques Modèles induits Démarche translationnelle Effet de molécules thérapeutiques qui Evaluation de l'effet de ces molécules sur les capacités Effet d'un contaminant environnemental qui augmentent l'efferocytose réduit l'efferocytose d'efferocytose des MDM de patients SSc Silice Fasudil cristalline Peptide AC₂₋₂₆ HOCI SiO **LBA PBMC** Cytokine/chemokines LegendPlex Analyse Anti Scl-70 histologique Dosage collagène Patients sclérodermiques RT-qPCR Evaluation Evaluation de l'efferocytose des Macrophages dérivés de de l'efferocytose monocytes sanguins des macrophages alvéolaires par cytométrie en flux par cytométrie en flux

Résultats

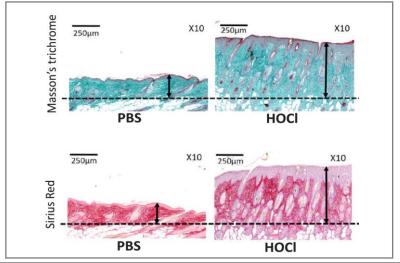
Perspectives

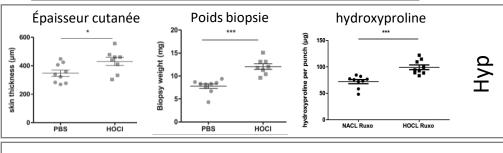


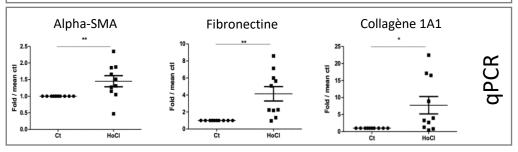
Modèles induits

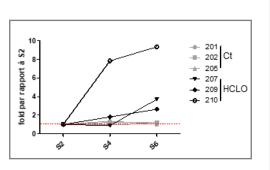
Peau

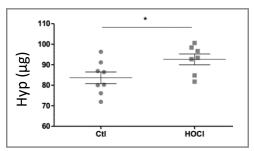
Modèle HOCL – 6 semaines



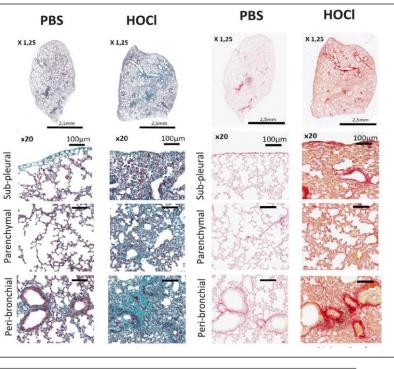


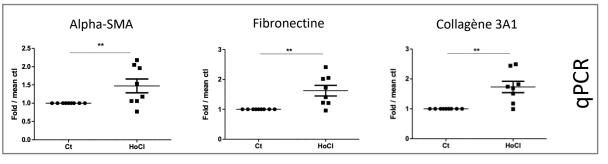


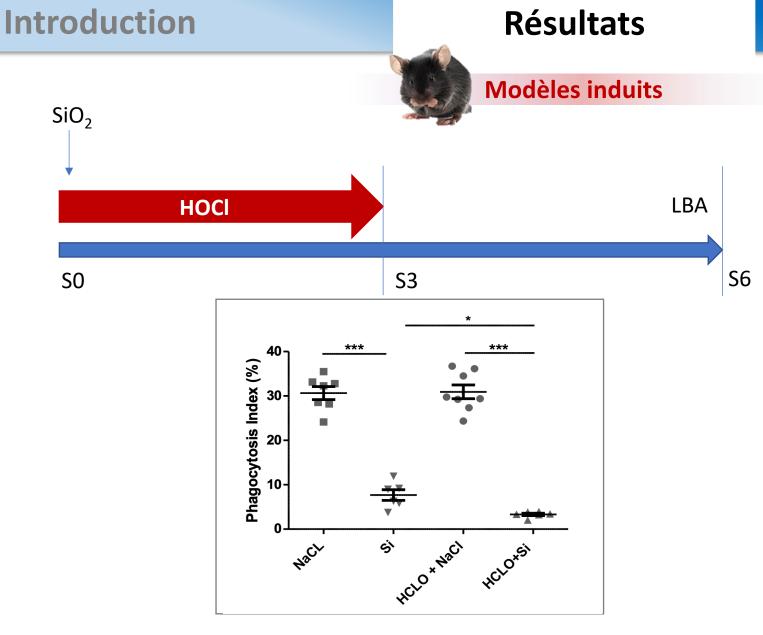




Poumon

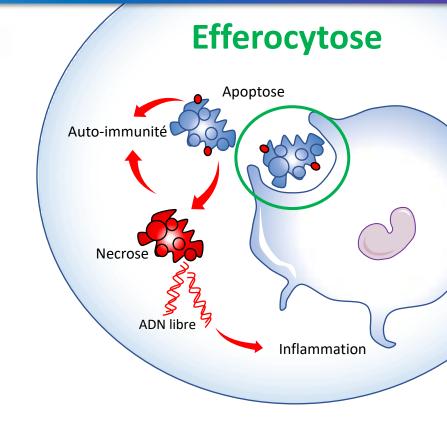


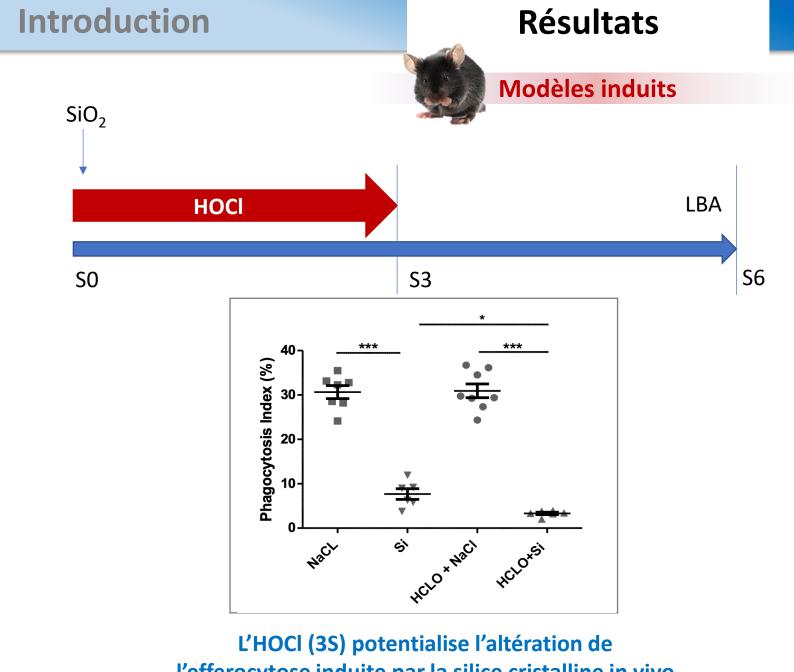




L'HOCI (3S) potentialise l'altération de l'efferocytose induite par la silice cristalline in vivo

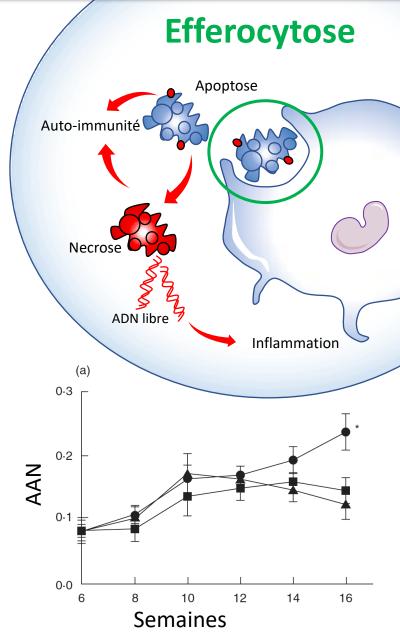
Perspectives





l'efferocytose induite par la silice cristalline in vivo

Perspectives



Brown et al. 2003

SiO₂

Résultats

Perspectives

Dosage collagène

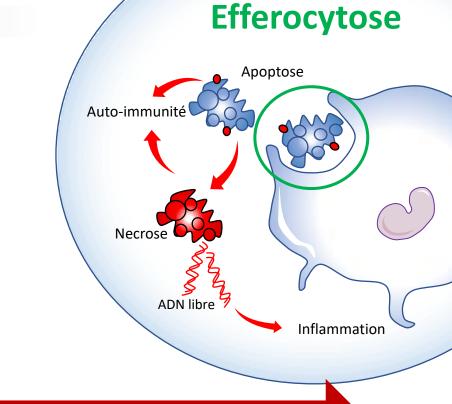


Modèles induits



Expérience prévue de janvier à avril 2021 M2 Erwan Le Tallec dans le modèle HOCI

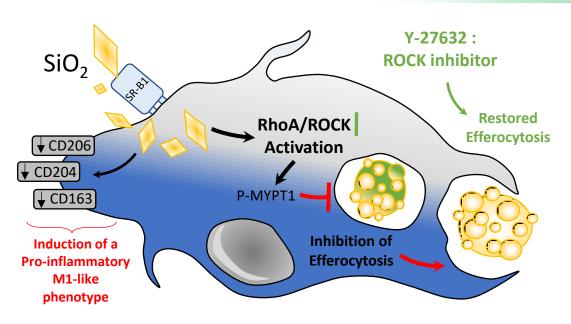
+ Modèle Bléomycine (plus court)



Н	OCI HOCI	HOCI	H	IOCI
				LBA
S0	S3	S6	S 9	S14
				Analyse

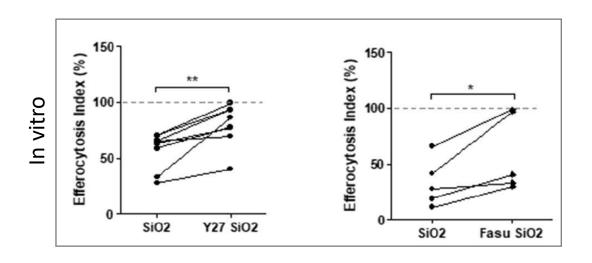
Questions thérapeutiques Modèles induits Démarche translationnelle Effet de molécules thérapeutiques qui Evaluation de l'effet de ces molécules sur les capacités Effet d'un contaminant environnemental qui augmentent l'efferocytose réduit l'efferocytose d'efferocytose des MDM de patients SSc Silice Fasudil cristalline Peptide AC₂₋₂₆ HOCI SiO2 **LBA PBMC** Cytokine/chemokines LegendPlex Analyse Anti Scl-70 histologique Dosage collagène Patients sclérodermiques RT-qPCR Evaluation Evaluation de l'efferocytose des Macrophages dérivés de de l'efferocytose monocytes sanguins des macrophages alvéolaires par cytométrie en flux par cytométrie en flux

Questions thérapeutiques

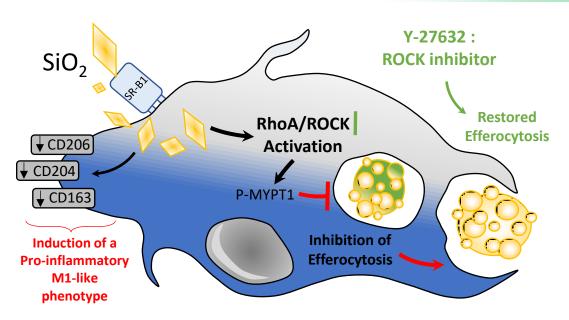


In vitro:

1-l'inhibition de la voie RhoA/ROCK permet de limiter les effets de la silice cristalline

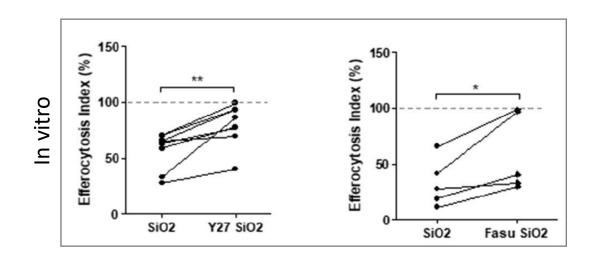


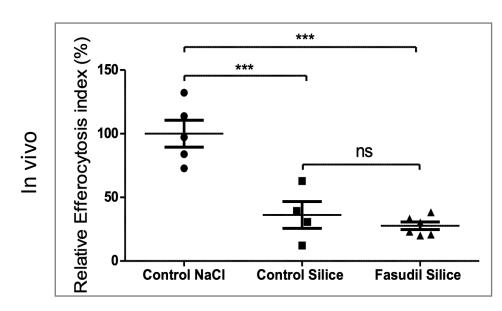
Questions thérapeutiques



In vitro:

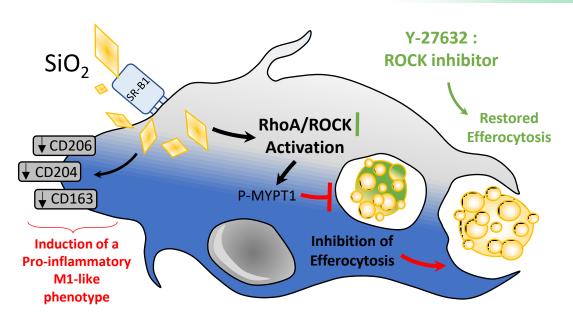
1-l'inhibition de la voie RhoA/ROCK permet de limiter les effets de la silice cristalline





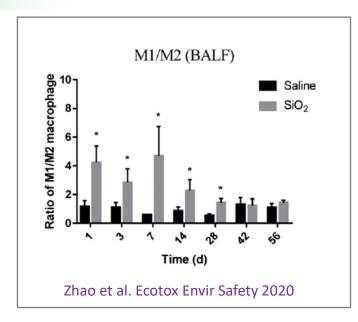
Questions thérapeutiques

In vivo



In vitro:

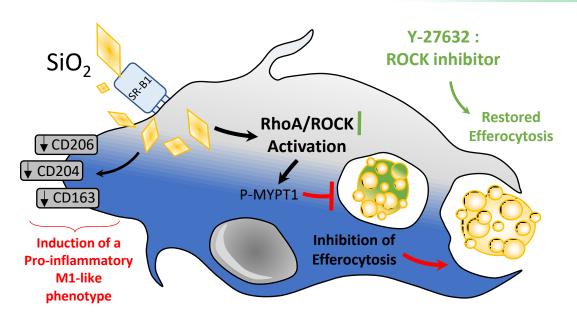
1-l'inhibition de la voie RhoA/ROCK permet de limiter les effets de la silice cristalline



Résultats

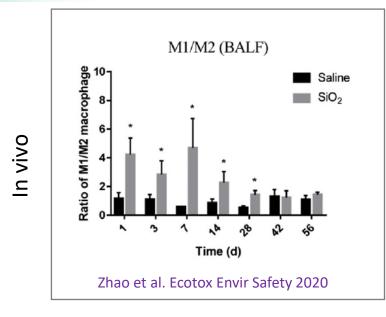
Perspectives

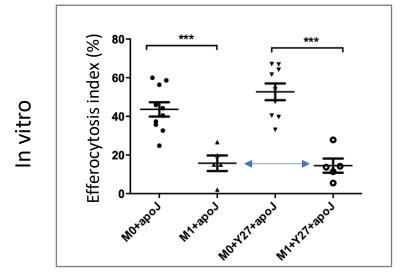
Questions thérapeutiques



In vitro:

1-l'inhibition de la voie RhoA/ROCK permet de limiter les effets de la silice cristalline

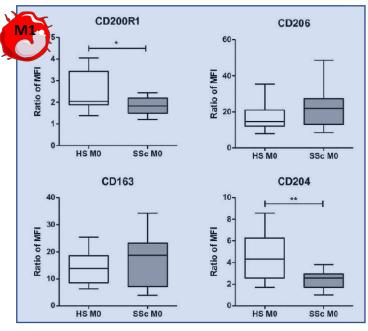




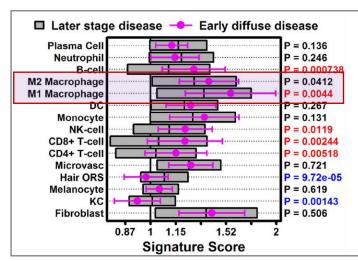
Introduction

Résultats

Perspectives

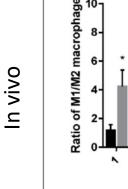


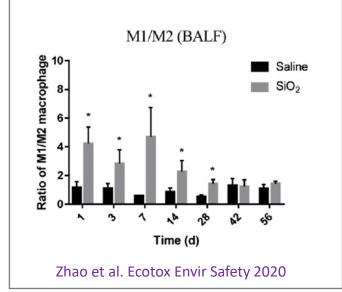
Lescoat et al. ARD 2018



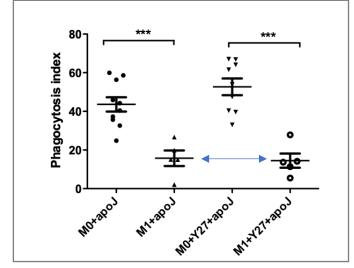
Skaug et al. ARD 2020

Questions thérapeutiques





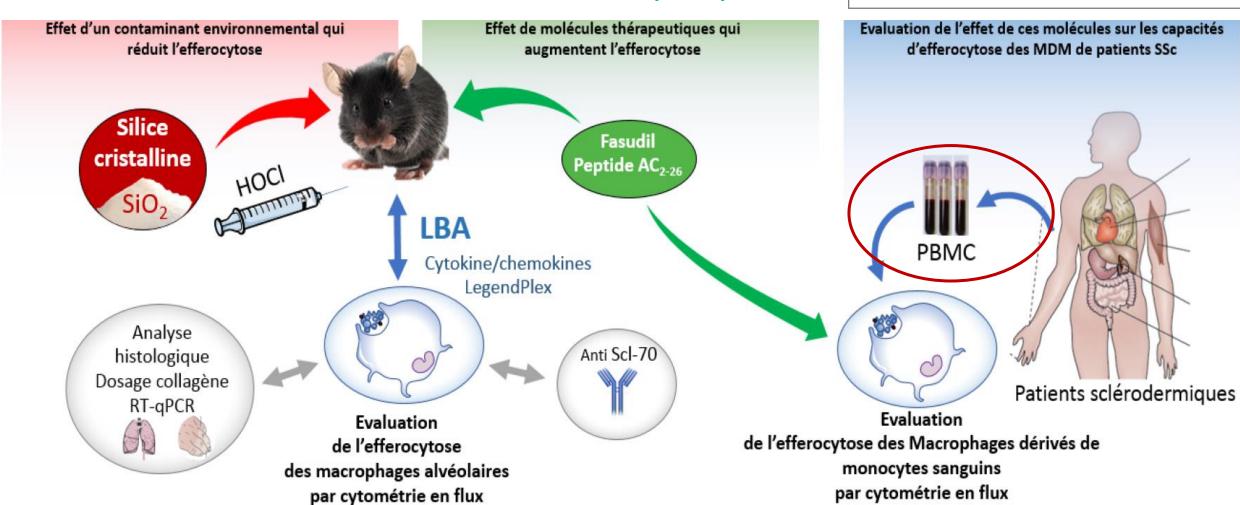




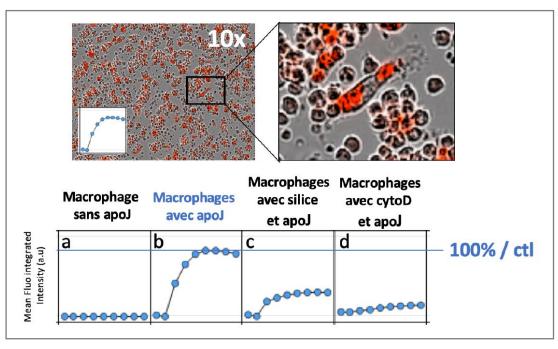
Modèles induits

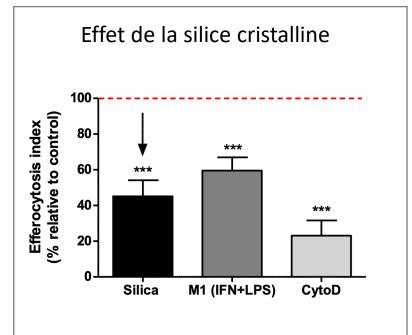
Questions thérapeutiques

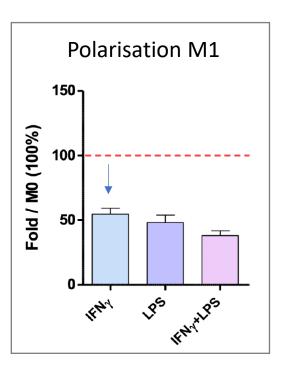
Démarche translationnelle



Fluorescence intégrée en temps réel : Incucyte

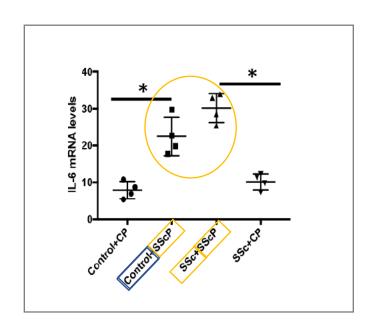








Impact de serums hétérologues sur le phénotype macrophagique



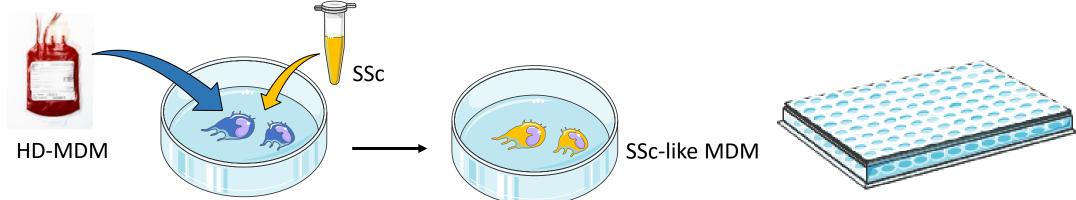


Original Article

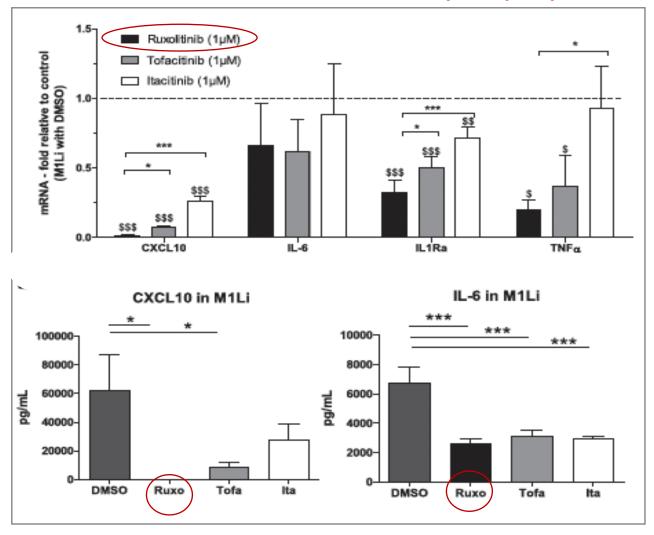
Profibrotic Activation of Human Macrophages in Systemic Sclerosis

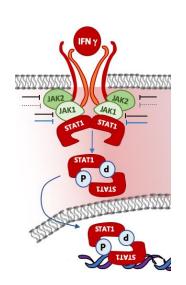
Rajan Bhandari, Michael S. Ball, Viktor Martyanov, Dillon Popovich, Evelien Schaafsma, Saemi Han, Mohamed ElTanbouly, Nicole M. Orzechowski, Mary Carns, Esperanza Arroyo ... See all authors v

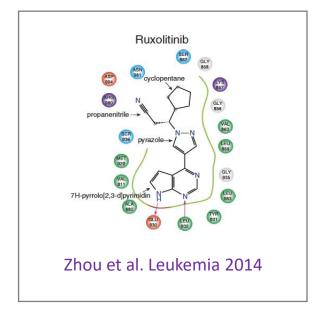
First published: 05 March 2020 | https://doi.org/10.1002/art.41243 | Citations: 5



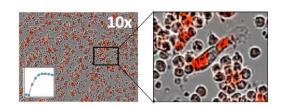
Molécules thérapeutiques permettant de contrer une polarisation M1

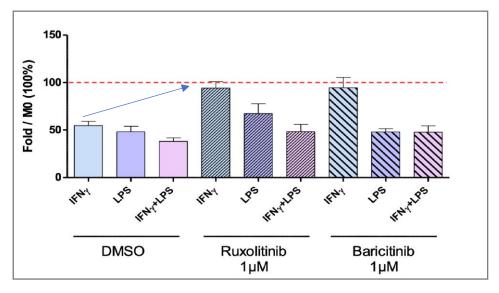






Molécules thérapeutiques permettant de contrer une polarisation M1 Exemple des Inhibiteurs de JAK



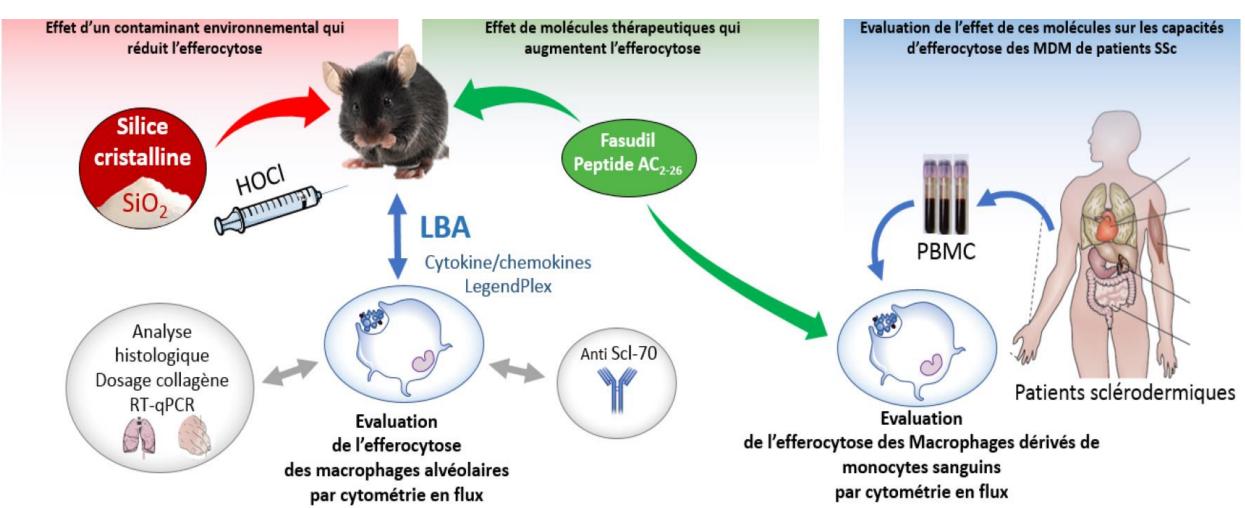


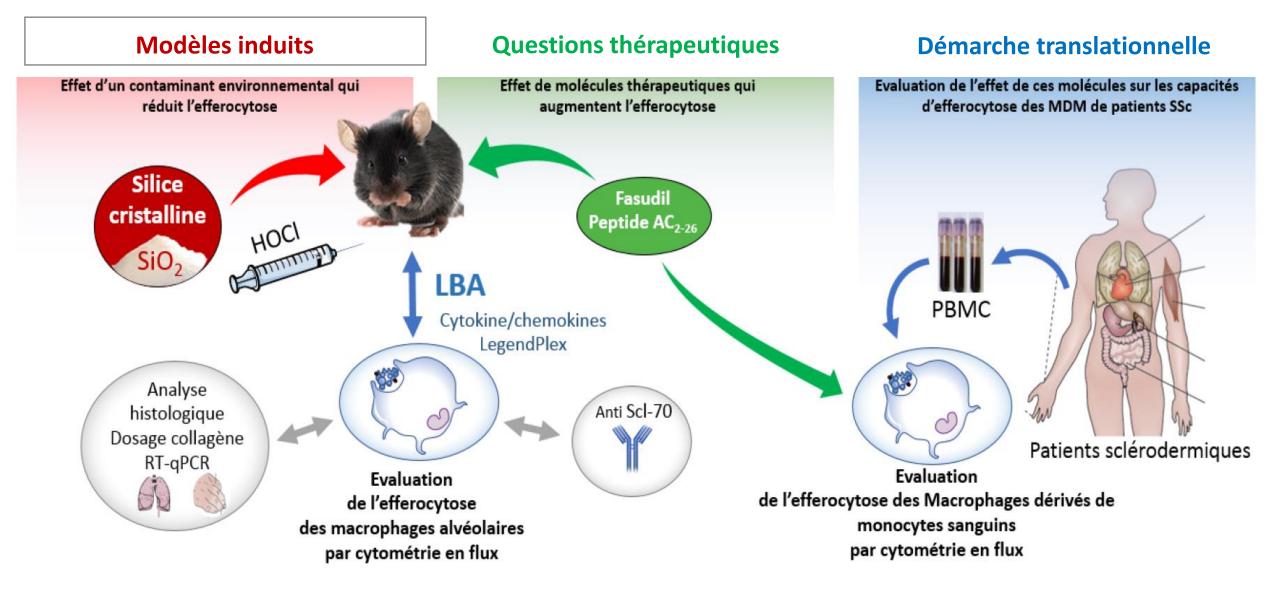
Prétraitement par le ruxolitinib limite l'altération de l'efferocytose observée dans les M1

Modèles induits

Questions thérapeutiques

Démarche translationnelle





Questions thérapeutiques Modèles induits Démarche translationnelle Effet de molécules thérapeutiques qui Evaluation de l'effet de ces molécules sur les capacités Effet d'un contaminant environnemental qui réduit l'efferocytose augmentent l'efferocytose d'efferocytose des MDM de patients SSc Silice Fasudil cristalline Peptide AC₂₋₂₆ HOCI SiO **LBA PBMC** Cytokine/chemokines LegendPlex Analyse Anti Scl-70 histologique Dosage collagène Patients sclérodermiques RT-qPCR Evaluation Evaluation de l'efferocytose des Macrophages dérivés de de l'efferocytose monocytes sanguins des macrophages alvéolaires par cytométrie en flux par cytométrie en flux

Questions thérapeutiques Modèles induits Démarche translationnelle Effet de molécules thérapeutiques qui Evaluation de l'effet de ces molécules sur les capacités Effet d'un contaminant environnemental qui réduit l'efferocytose augmentent l'efferocytose d'efferocytose des MDM de patients SSc Silice Fasudil cristalline Peptide AC₂₋₂₆ HOCI SiO **LBA PBMC** Cytokine/chemokines LegendPlex Analyse Anti Scl-70 histologique Dosage collagène Patients sclérodermiques RT-qPCR Evaluation Evaluation de l'efferocytose des Macrophages dérivés de de l'efferocytose monocytes sanguins des macrophages alvéolaires par cytométrie en flux par cytométrie en flux

Place de l'efferocytose macrophagique dans la physiopathologie de la sclérodermie systémique et potentielles implications thérapeutiques

Equipe 1 UMR INSERM 1085: Institut de Recherche en Santé Environnement &Travail (IRSET)



Groupe Francophone de Recherche sur la Sclérodermie







Marie Lelong



Valérie Lecureur







Yu Augagneur



Patrick Jégo



Claudie Morzadec



Claire Cazalets



Alice Ballerie



Stéphane Jouneau



Laurent Vernhet



Olivier Fardel