

ÉCHO DE LA RECHERCHE

L'Activation de RhoA induit la prolifération des cellules endothéliales vasculaires humaines par un mécanisme dépendant de la phosphatidylinositol 3-Kinase : implication de l'allo-immunité dans la néphropathie chronique du transplant

RhoA activation mediates PI3-Kinase-dependent proliferation of human vascular endothelial cells: an allo-immune mechanism of chronic allograft nephropathy

Stéphanie Coupel*, Fabrice Le Bœuf, Gwénola Boulday, Jean-Paul Soulillou, Béatrice Charreau

Institut national de la santé et de la recherche médicale unité 643 « Immuno-intervention dans les Allo et Xénotransplantations » et institut de transplantation et de recherche en transplantation, CHU Hôtel-Dieu, 30, boulevard Jean-Monnet, 44093 Nantes cedex 01, France

Reçu le 5 décembre 2005 ; accepté le 5 décembre 2005

S. Coupel, F. Le Bœuf, G. Boulday, J.-P. Soulillou, B. Charreau
J. Am. Soc. Nephrol. 2004 15: 2429-39

La liaison des molécules d'HLA de classe I à la membrane des cellules endothéliales (CE) du greffon est impliquée dans l'atteinte artérielle de la néphropathie chronique d'allogreffe. Cette étude analyse les modifications transcriptionnelles et fonctionnelles induites par les anticorps (Ac) anti-HLA, développés par le receveur, qui se fixent sur les CE vasculaires du transplant rénal. Pour mimer les interactions entre Ac et CE, des cultures primaires de CE humaines dont le typage HLA est défini ont été incubées *in vitro* en présence d'Ac anti-HLA de classe I monomorphiques ou polymorphiques.

L'analyse de l'expression des gènes a permis d'identifier l'augmentation de la régulation de plusieurs molécules impliquées dans la signalisation et la prolifération cellulaires, parmi lesquelles la GTPase, RhoA. De plus l'interaction des Ac anti-HLA de classe I avec les CE est responsable d'une activation de RhoA et de sa translo-

cation rapide à la membrane cellulaire qui s'associe à la formation de fibres de stress d'actine et à une réorganisation du cytosquelette. L'étude par western blot a mis en évidence non seulement l'activation de RhoA mais aussi celle de la voie de signalisation de la phosphatidylinositol 3-kinase (PI3-K), dont témoigne la phosphorylation d'Akt et de GSK3 β dans les CE. Le C3 exoenzyme, un inhibiteur de RhoA, diminue la translocation de RhoA en réponse à la fixation des Ac anti-HLA de classe I mais également l'activation de la PI3-K. L'analyse de la prolifération des CE reposant sur l'utilisation du CFSE (« 5,6-carboxyfluorescein diacetate succinimidyl ester ») a montré un net effet prolifératif des Ac anti-HLA, effet qui peut être bloqué efficacement par une statine, la simvastatine, utilisée à des doses thérapeutiques (0,1 μ M), en empêchant la géranylgeranylation de RhoA.

L'ensemble de ces résultats suggère fortement que RhoA a un rôle central dans l'activation des voies de signalisation de la CE en réponse à la fixation des alloAc de classe I, se traduisant par une réorganisation du cytosquelette et une prolifération des CE, prolifération spécifiquement bloquée par la simvastatine.

* Auteur correspondant.