

# Anticorps anti-ARN polymérase 3

## Intérêt des anticorps anti-RP11

*Sylvain Dubucquoi & René-Louis Humbel*



Institut d'Immunologie, CHU Lille  
[sylvain.dubucquoi@chu-lille.fr](mailto:sylvain.dubucquoi@chu-lille.fr)



*Professeur René-Louis Humbel*  
*Luxembourg*

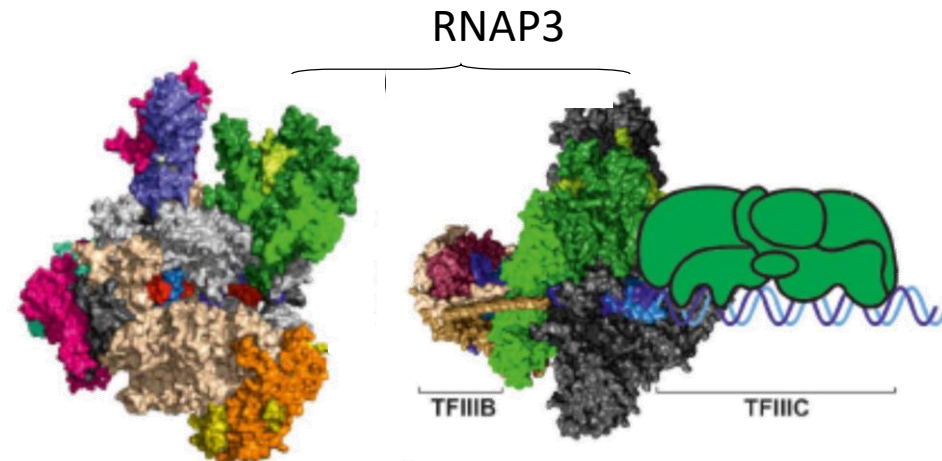
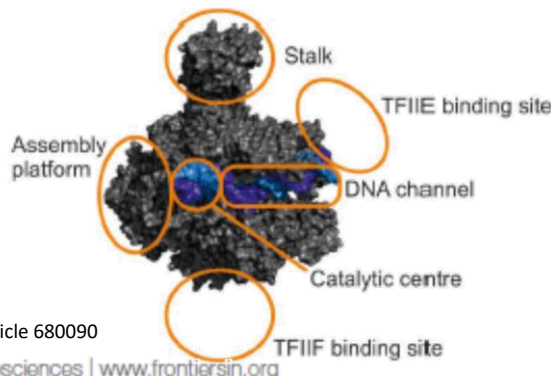
# Plan

- ARN Polymérase (RNA Pol) I, II et III : fonctions, localisation, structure
- Ac anti-RNA Pol : 1<sup>ères</sup> descriptions, méthodes d'identification
- Aspects de fluorescence associés aux anti-RNA Pol III
- Intérêt de la recherche
- Quand et comment ?
- Intérêt de la recherche d'une réactivité anti-RP11 associée à RP155 en immunodot :
  - **Données de la littérature**
  - **Étude conduite par le GEAI**
  - **CHU de Lille** : Intensité des réactivités ; corrélation avec les aspects de fluorescence ; mise en perspective avec les données cliniques
- Conclusion

*Y-a-t-il un intérêt à combiner la recherche d'Ac anti- RP 11  
à celle d'Ac dirigés contre la sous-unité RP155 de la RNA Pol III*

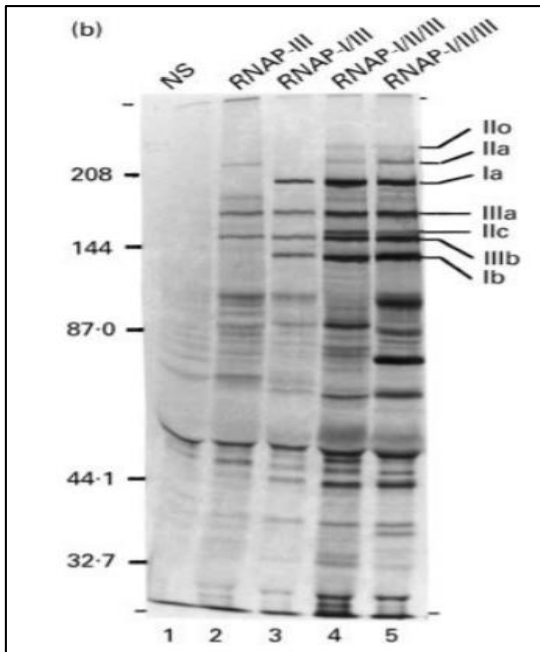
# Les ARN polymérases

- 3 types d'ARN polymérases (RNA Pol) : RNA Pol I, II, III
  - RNA Pol I : transcription pré-ARN → ARN ribosomiques (après maturation)
    - Localisation nucléolaire
  - RNA Pol II : transcription des différents ARN messagers et d'ARN assurant la maturation des précurseurs d'ARNm
    - Localisation nucléoplasmique
  - RNA Pol III : transcription de petits ARN non codants (ARN 5S...) s'associant aux snRNPs : épissage des ARNm, maturation des ARN ribosomiques (complexes ARN + SnRNP = Ag SS-A, Sm/RNP...)
    - Localisation nucléoplasmique
- **RNA Polymérases** : complexes moléculaires formés de 12 à 17 sous-unités
  - Certaines sont partagées entre elles (→ réactivités croisées)



# Ac anti-RNA Pol I, II et III

- Décrits pour la première fois par Stetler et al. en 1982
  - Alors décrits comme associés à différentes connectivites : lupus, Sjögren, sclérodémie systémique et connectivites mixtes
  - Les Ac anti-RNA Pol I et II sont retrouvés chez les patients lupiques et ceux présentant un syndrome de chevauchement (Sato et al. J Clin Invest. 1994)
  - **Les Ac anti-RNA Pol III sont décrits comme largement plus spécifiques de la sclérodémie systémique** (Kuwana M, et al. J Clin Invest. 1993)



Kuwana et al.

J Clin Invest. 1993 Apr;91(4):1399-404.

Méthodes d'identification :

1) Immunoprécipitation et western blot

2) ELISA : variation des performances selon l'origine de l'antigène (!)  
Plusieurs épitopes différents peuvent être reconnus par les sérums de patients (→ réactivités croisées selon les sous-unités reconnues)

**2005 → définition d'un épitope majeur de la RNA Pol III :**

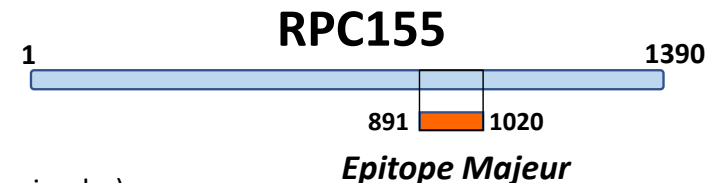
- 130 aa en position 891 – 1020 de la sous-unité 155 kDa (RPC155) (Kuwana et al. Arthritis Rheum. 2005) → grande spécificité pour la sclérodémie systémique

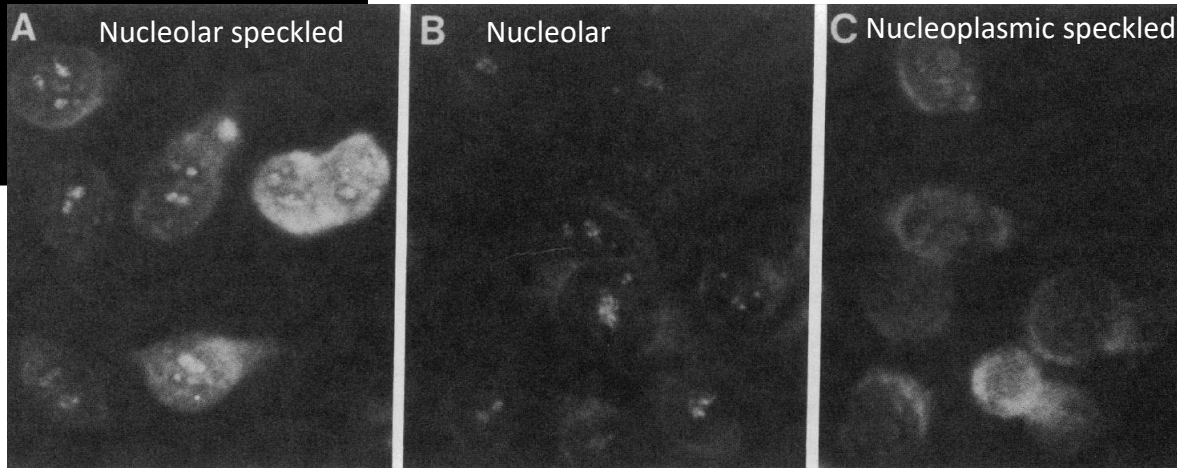
→ RPC 155 (ou RP155) : Antigène sélectionné pour la majorité des ELISA et dérivés (FPIA...)

3) D'autres méthodes...

L'IFI sur HEp2

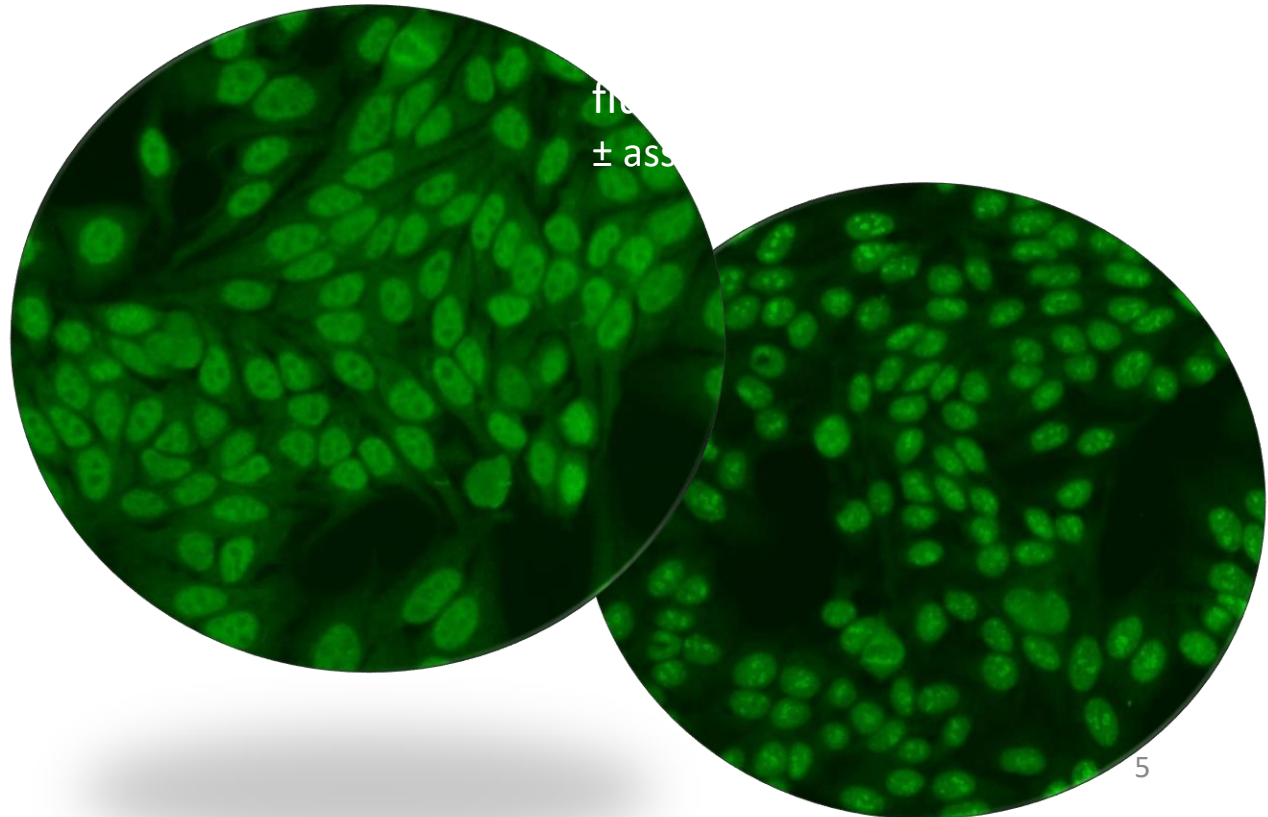
L'immunodot (on y reviendra)



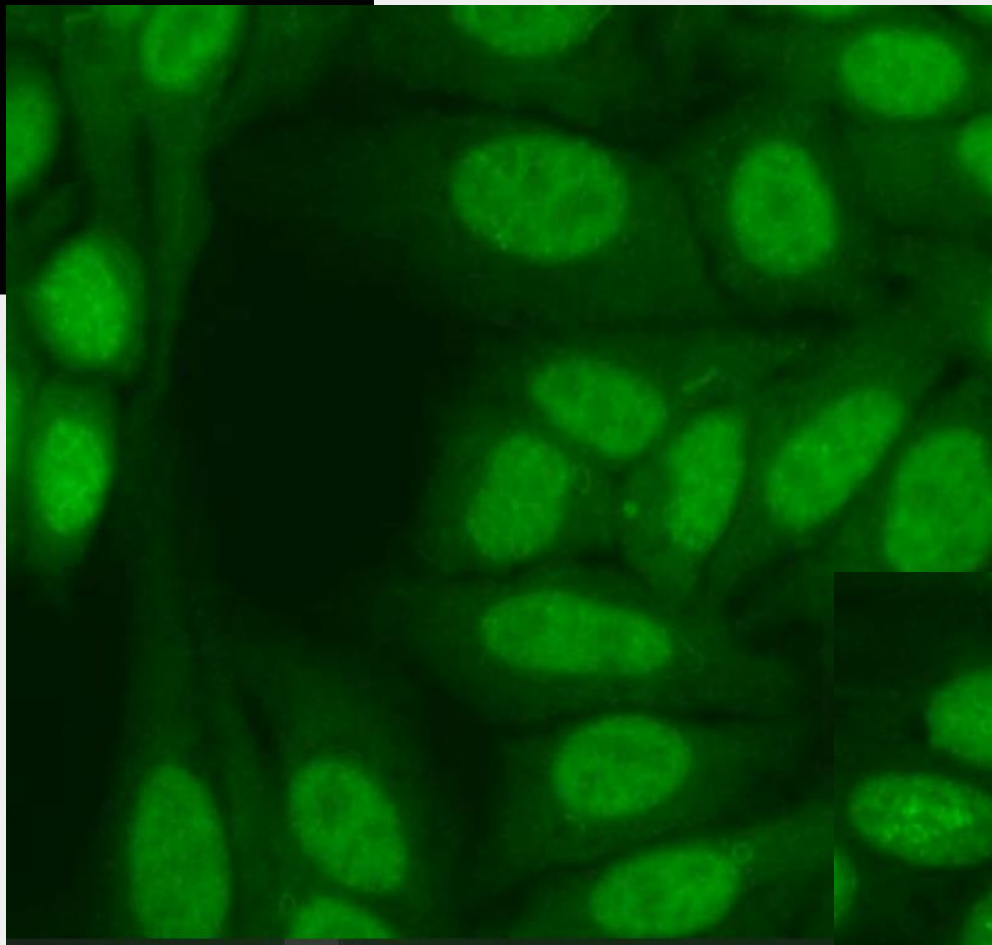


IFI sur HEp2 (bien sûr !)

	Human sera	Fibrillarin mAb	Merge
RNAP I/III nucleolar (+)			
RNAP I/III nucleolar (±)			
RNAP I/III nucleolar (-)			
U1snRNP			
Fibrillarin			

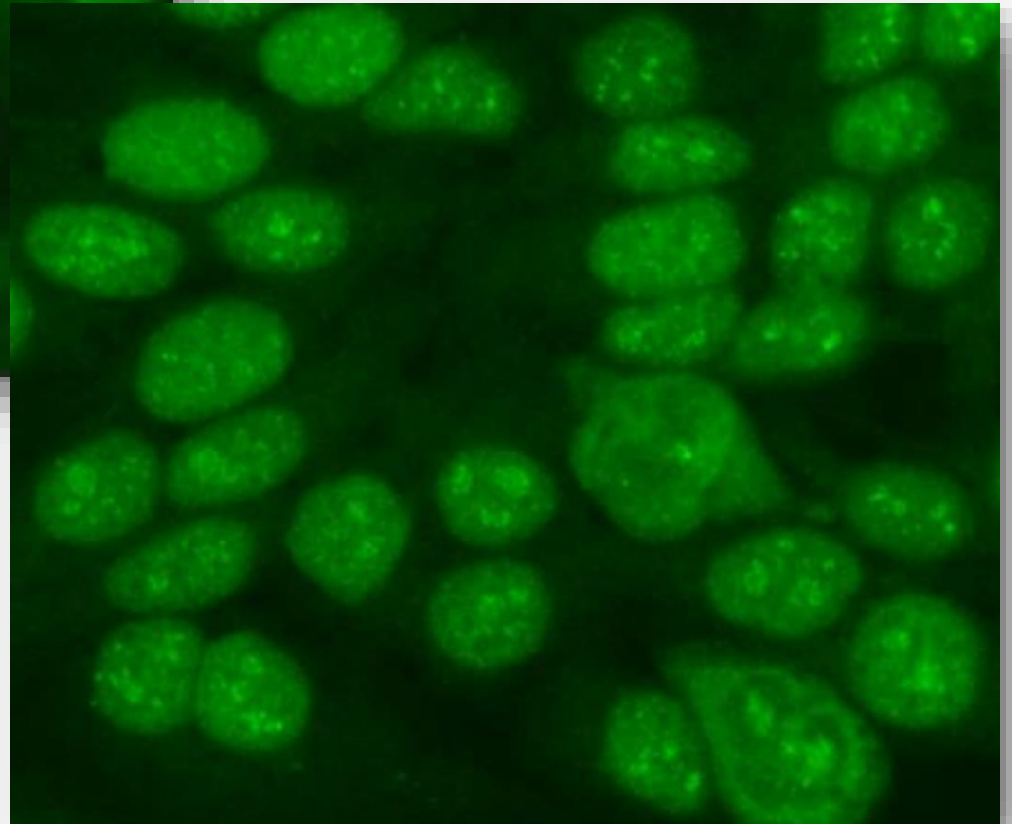






D  
n  
t

à plus fort grossissement



# Ac anti-RNA Pol III : intérêt

- Fréquence : variable selon les études : ~**11%** des sclérodermies systémiques [7-14% selon l'origine géographique], Sobanski et al. Arthr Rheum 2014.
- **3<sup>ème</sup> spécificité la plus rencontrée** dans les sclérodermies systémiques après
  - les Ac anti-centromère (26-33%)
  - les Ac anti-topo-isomérase (20-29%)« Avant » les anti-fibrillarine, anti-Pm-Scl [4-10%], les anti-RNP (6%), Th/To [2-5%]
- Décrits comme **facteurs de risque** de la sclérodermie systémique :
  - de forme diffuse
  - d'évolution **rapidement progressive**
  - associée à des **complications**
    - Cardiaques
    - Musculo-articulaires
    - Pulmonaires
    - **Rénale** : la crise rénale hypertensive
- Associés à un risque de **cancer** (Moinzadeh et al. Arthritis Res Ther 2014)
- Très rarement associés aux autres spécificités (anti-centro, anti-Scl-70, 1,3%) (R. Muller et al. Rev. Med. int 2017)

Si découvert au début de la maladie  
ou au stade « VDC » (voir article Diagnostics (2013)) →  
justifier l'absence de prise en charge  
particulière du patient !



**Données de la littérature !**

# En 2022 : Ac anti-RNA Pol III : **quand** et **comment** les rechercher ?

## Quand ?

Sur un aspect particulièrement évocateur sur HEp2 ? → non

(nucléaire moucheté sans réelle particularité, ne pas attendre la fluorescence nucléolaire)

Par « dépistage » conventionnel ? → non

Ne sont pas intégrés aux tests de dépistage

(CODE NABM : MAI NSO : AC ANTIANTIGENES NUCLEAIRES SOLUBLES : Dépistage 1456)

De façon systématique ? → Non

Ils ne sont pas remboursés (2 x B40 si test dépistage négatif)

Sur prescription spécifique du prescripteur ?

Oui, il faut donc qu'il le précise +++

à la rigueur si prescription d'Ac anti-centro ou Scl70 dont les recherches seraient négatives

## Comment ?

- Microplaque ELISA (Werfen), FPIA (Thermofisher Scientific) (RP155)
  - Intérêt si prescription orientée et volume d'activité suffisant (→ microplaque)
- L'immunodot : le « dot sclérodemie » : D-TEK, Euroimmune
  - Intérêt : coup par coup, recherche élargie aux spécificités identifiées comme associées à la sclérodemie systémique (ou pas !, anti-TRIM21), « apprécié » des cliniciens (CENPA/B, Scl-70, Fib<sup>ne</sup>, RNAP3, Pm-Scl75/100, NOR, KU, PDGFR, TRIM21) - RNAP3 : Comprend la sous-unité 155 kDa (RP155) **et une autre sous-unité RP11**
  - **Quelles performances ? intérêt des anti- RP11 ; intérêt des anti- RP11 « isolés »**

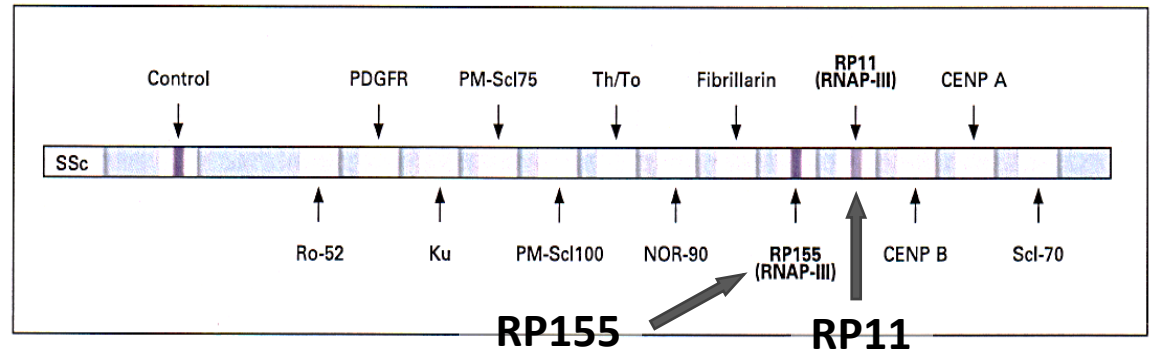
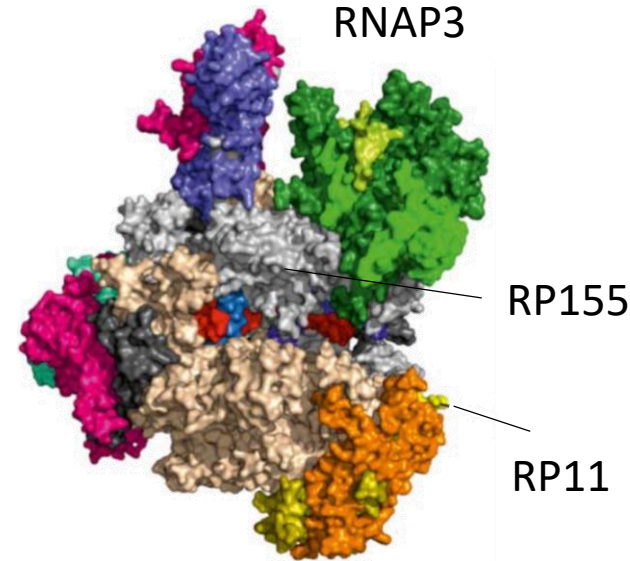


# Line immunoassay using two RNA-Polymerase-III subunits for the sensitive and specific detection of Systemic sclerosis (SSc) specific autoantibodies

**A. Janssen, W. Meyer, T. Scheper, A. Rosemann,  
W. Stoecker, and W. Schlumberger**

Institute for Experimental Immunology, affiliated to EUROIMMUN AG, Luebeck, Germany

**Congress Of Autoimmunity Slovenia May 2012**



Références	SSc patients	Réactivités : % (nb)	Réactivités isolées	Commentaires
Low A. et al. ( <i>Rheum.</i> 2012)	n= 62	RP155 : 4,4% (3) RP11 : 1,5% (1)	Non précisé	-
Villalta D. et al. ( <i>Autoimm Rev</i> , 2012)	n= 210	RP155 : 5,7% (12) RP11 : 5,2 (11)	RP155 : 16,7% (2/12) RP11 : 9,1% (1/11)	1,4% des patients SSc présentent une réactivité isolée vis-à-vis de RP155 ou RP11
Bonroy C. et al. ( <i>J Imm Meth</i> , 2012)	n= 145	RP155 : 9,7% (14) RP11 : 8,3% (12)	Non précisé	Témoins : - 1,4% (4/277) ont des anti- RP11 - 2,5% (7/277) des anti- RP155
Wielosz E. et al. ( <i>Postepy Hig Med Dosw</i> , 2014)	n= 87	RP155 : 8,4% (7) RP11 : 10,3% (9)	Non précisé	Les 2 spécificités d'Ac sont retrouvées dans les atteintes cutanées diffuses <u>et limitées</u>
Alkema W. et al. ( <i>Autoimm</i> , 2021)	n= 347	RP155 : 6,9% (24) RP11 : 6,6% (23)	RP155 : 29,1% (7/24) RP11 : 26,11% (6/23)	3.7% des patients SSc présentent une réactivité isolée vis-à-vis de RP155 ou RP11

# Distribution des réactivités anti- RNAP3 évaluée par immunodot (membres du GEAI, étude conduite par RL HUMBEL)

	Nombre (positifs)	Anti- RP155 + RP11	Anti-RP155 isolés	Anti- RP11 isolés	RP 11 isolés & clinique ± compatible
J. Luc CHARUEL, Paris	78	48 (62%)	18 (23%)	12 (15%)	ND
E. VINATIER, Angers	49	26 (44.8%)	11 (18.9%)	12 (20.6%)	ND
N. FABIEN, Lyon	26	14 (53.8%)	9 (33.6%)	3 (11,5%)	1 1 Raynaud
B. NESPOLA, Strasbourg	47	37 (78.7%)	4 ( 8.5 %)	6 (12.7%)	3 1 Sharp

## Pour CHU de LILLE

	Réactivité	Nb
RP11 isolés	+	16
	++	20
	+++	5
RP155 isolés	+	55
	++	14
	+++	3
RP11 + RP155 (les 2 !)	+	5
	++	5
	+++	35

# Données en lien avec la clinique pour CHU de Lille

Clinique accessible (doublons exclus) : n = 40

	N	Description
<b>Clinique « compatible »</b>	26	Sclérodémie systémique diffuse <u>ou limitée</u>
Cancer	3	Antérieurs, traités
RP11 isolés	5	4 à "++" /1 "+" (« on y croit » = 2)
RP155 isolés	8	5 à "+" ; 2 "++" ; 1 "+++" (« on y croit » = 2)
RP 11 + RP 155 (les 2)	13	1 "+" ; 12 à "++ ou +++" / (« on y croit » = 13) / <b>3 formes limitées</b>
Réactivité jugée crédible	17	1 anti-Scl-70 associé
Formes graves (installation rapide, complication...)	4	1 crise rénale inaugurale 1 RP155 isolé (+ ; HEp2 compatible) ; 3 à "+++"

# Conclusion

## Anti-RP11 ou RP155 isolés

- Rarement associés à la sclérodermie systémique, a fortiori si réactivité faible (+) et si HEp2 non compatible
- en dot, la réactivité anti-RP155 **n'a pas plus de spécificité (valeur)** que les anti-RP11 (quid de l'ELISA/ FPIA)
- Il nous arrive d'évoquer une « réactivité émergente » si anti-RP11/155 isolé  
→ en pratique, **on n'a jamais vu de réactivité se compléter (se positiver) après quelques mois...**

## Intérêt association :

- Renforcement mutuel de la spécificité « anti- RNAP3 » (anti-RP11 + anti-RP155 plus « crédibles » que RP11 ou RP155 isolés)

## Dans un contexte clinique de sclérodermie systémique :

- Les réactivités sont intenses (→ +++ en immunodot) ... (sans surprise)
- Elles combinent des réactivités anti- RP11 + RP155 (majoritairement sans autre Ac associé (mais possible))
- Les aspects sur HEp2 sont également évocateurs (avec ou sans fluorescence nucléolaire)

## Les (vrais) anti-RNAP3 (en immunodot)

- Ne sont pas exclusifs des SSc diffuses
- Ne sont pas exclusifs des formes rapidement évolutives ou associées à des complications

*Merci pour votre attention*