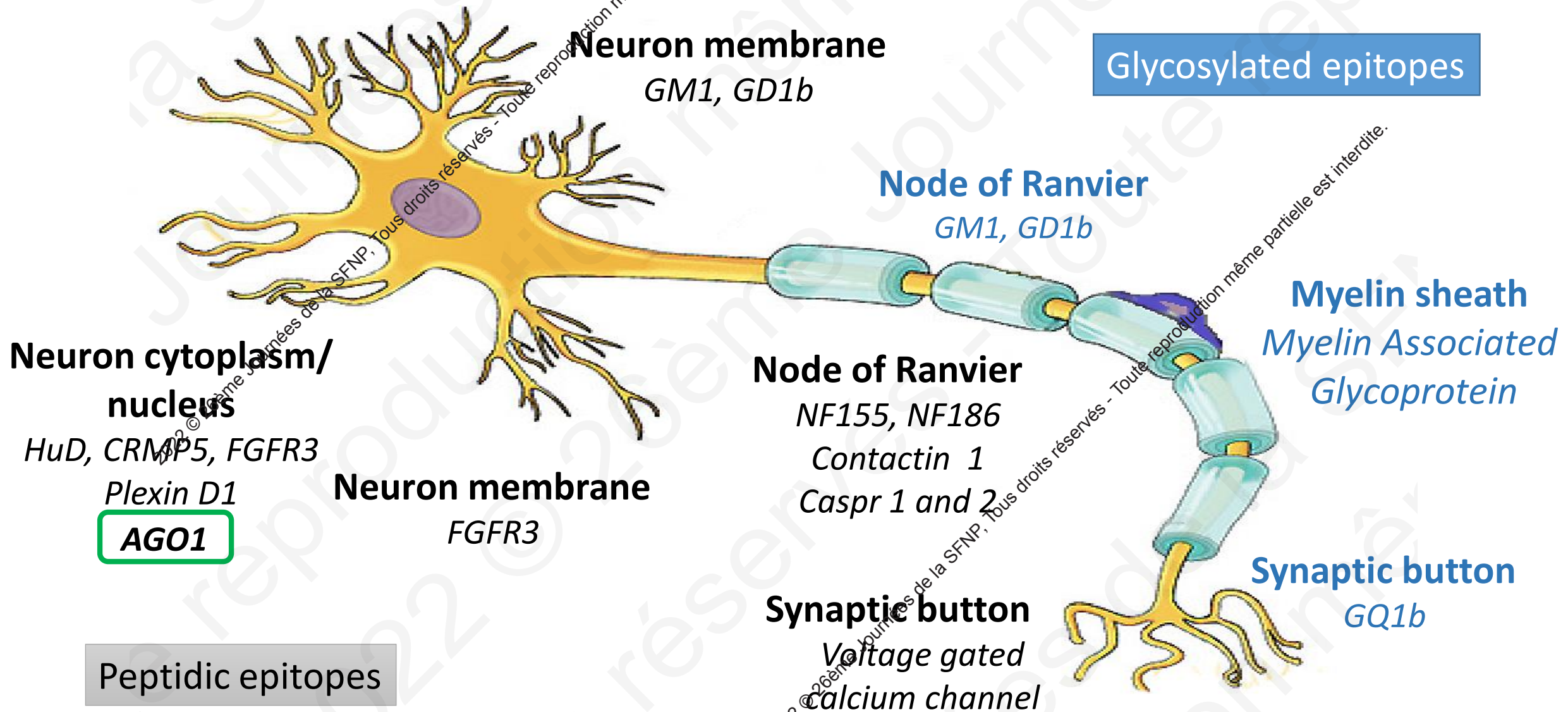


Les anticorps anti-AGO1 sont des biomarqueurs diagnostiques des neuropathies sensitives auto-immunes et ciblent principalement des épitopes conformationnels

Christian Moritz

Yannick Tholance, Jean-Philippe Camdessanché, Jean-Christophe Antoine

Antigènes connus dans les neuropathies périphériques dysimmunes



Argonaute Autoantibodies as Biomarkers in Autoimmune Neurologic Diseases

Study group

Sample type

Positive samples n/N



Suspicion of AE/PNS
Sensory neuropathies

CSF
Serum

14/250
7/42

Controls

+

Autoimmune diseases without
neurologic involvement

Serum

3/116

Undiagnosed neurologic
syndromes

CSF
Serum

0/91
0/195



Alzheimer disease
Frontotemporal dementia
Lewy body dementia

CSF
CSF
CSF

0/90
0/25
0/15

Psychosis

CSF

0/20

Normal pressure hydrocephalus

CSF

0/15

PNS with SCLC and Hu antibodies

Serum

0/50



Other Patients without
neurologic symptoms

Serum
CSF

1/166
0/56

AGO 1-4

mRNA binding proteins
RNA silencing

Antibody identification

Readwell et al. 1984

Systemic autoimmune diseases
SLE, SGS, Rhumatic disease

21 positive patients

- Sensory neuronopathy 8
- Limbic encephalitis 6
- Other inflammatory CNS diseases 5
- Other neuropathy 2

Aborder la fréquence et les caractéristiques de la neuropathie sensorielle (SNN) anti-AGO1-positives

Study design

Subjects

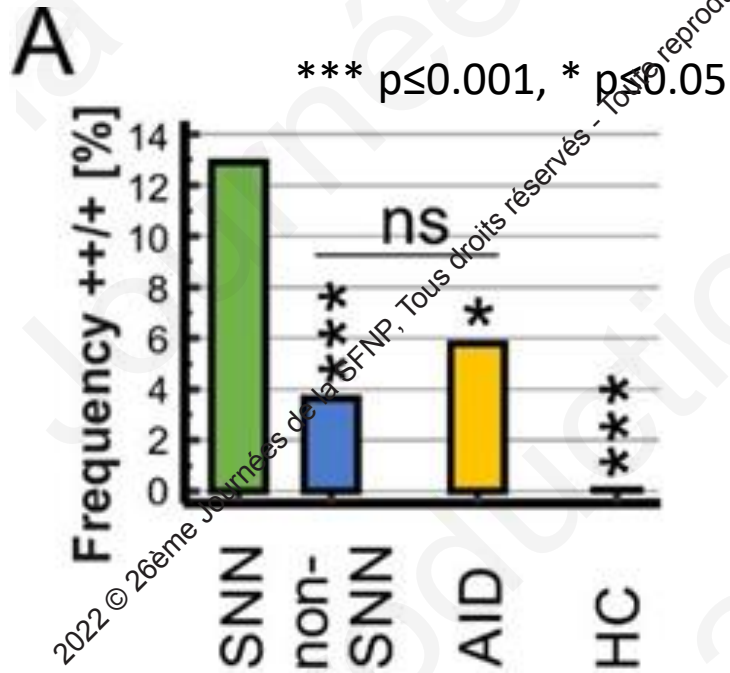
- 132 SNN
- 301 other neuropathy (CIDP, SFN, other)
- 274 autoimmune diseases (lupus, SgS, other)
- 116 healthy controls



Dépistés par ELISA pour l'anticorps AGO1

2022 © 26^{ème} Journées de la SFNP, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

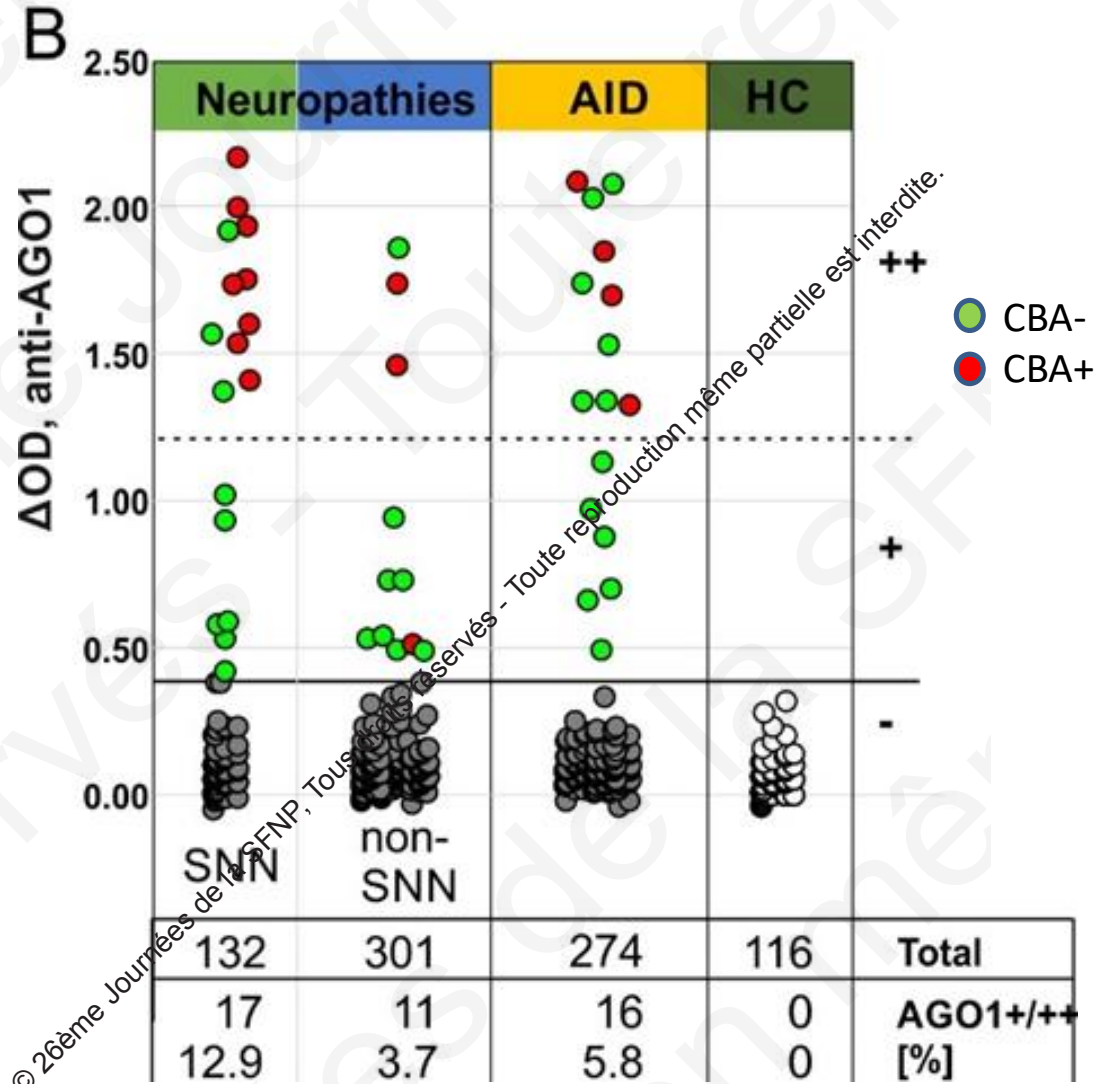
Résultats



Frequency patients positive for AGO1

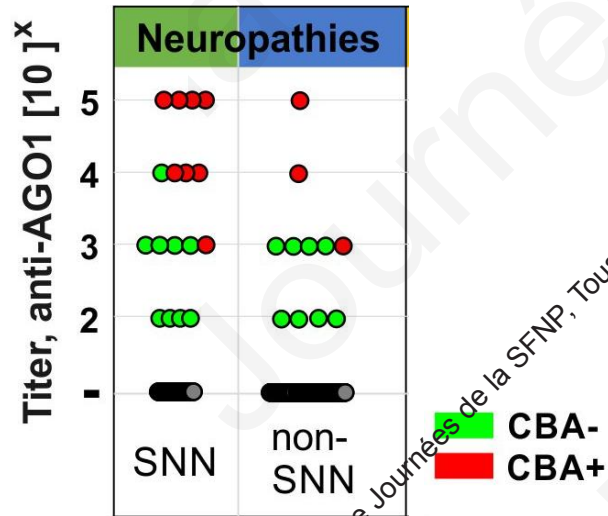
17 SNN anti-AGO1-positifs

Fréquence significativement supérieure à non SNN, AID et HC



Caractéristiques des anticorps anti-AGO1 dans le SNN

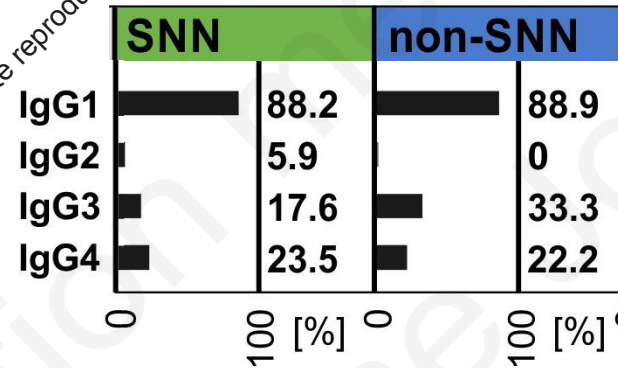
Titres et positivité en CBA



Titres d'anticorps de 100 à 100 000

8/17 SNN anti-AGO1-positifs sont CBA-positifs → ELISA plus sensible

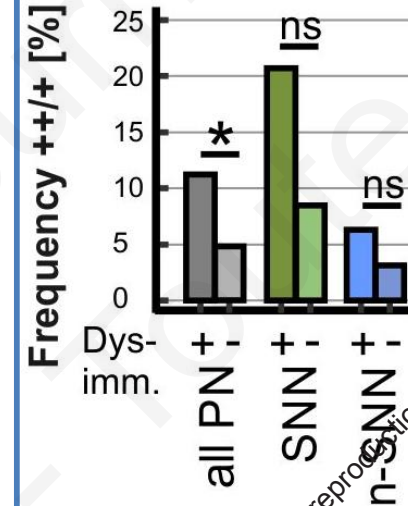
Sous-classe IgG



IgG1 est la sous-classe principale, IgG3+4 non rares

Spécificité de la conformation

Contexte dysimmunitaire

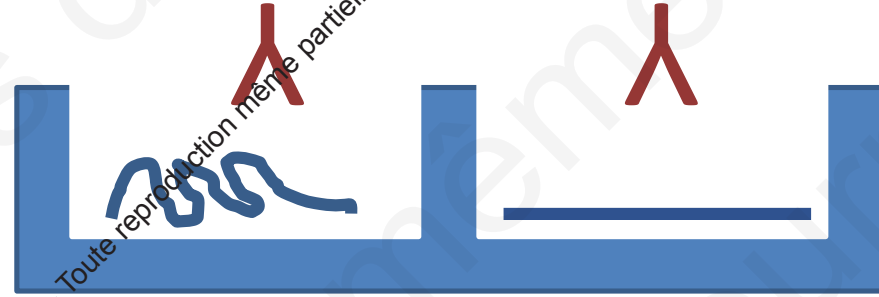


Contexte dysimmunitaire plus fréquent chez les NP anti-AGO1+

8,5% des SNN sans contexte dysimmunitaire sont anti-AGO1 positifs

Caractéristiques cliniques

Establishing an ELISA for conformational AGO1



AGO1
Stabilized
conformation

AGO1
Linearized
protein



Conformational epitope

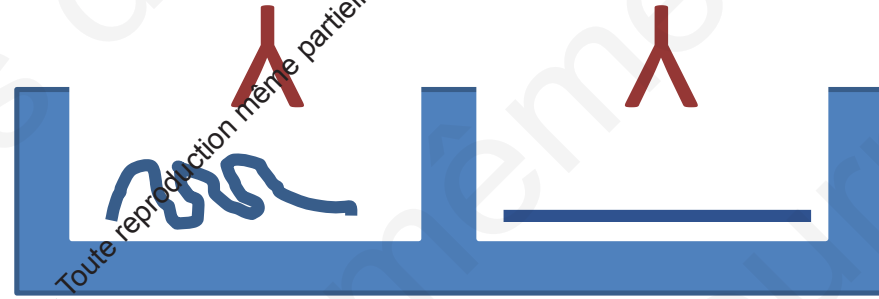


Non-conformational epitope

2022 © 26ème Journées de la SFNP, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

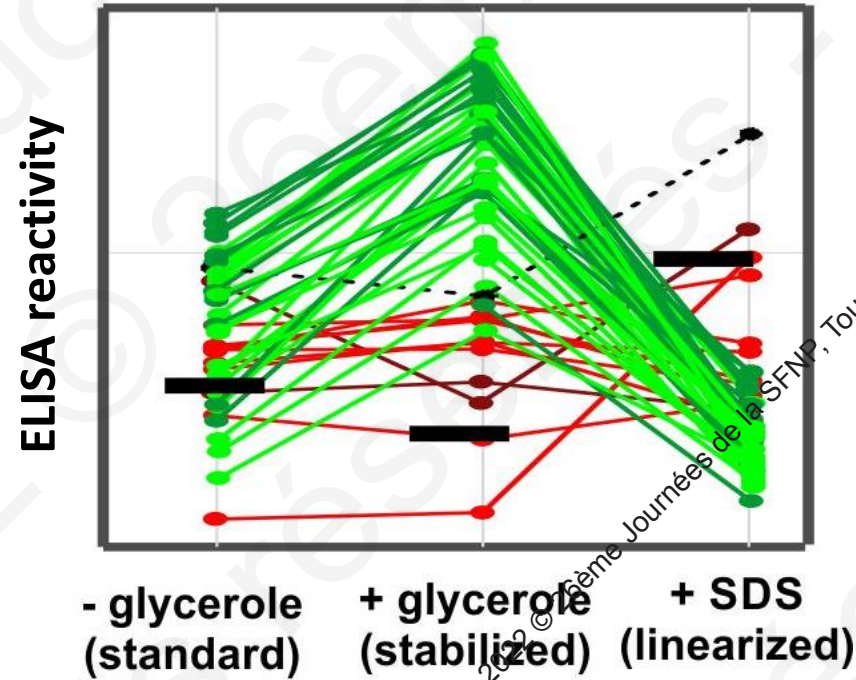
2022 © 26ème Journées de la SFNP, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

Establishing an ELISA for conformational AGO1



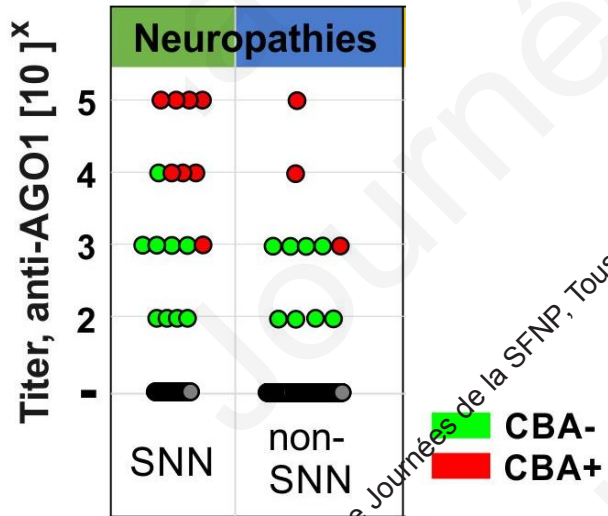
AGO1
Stabilized
conformation

AGO1
Linearized
protein



Caractéristiques des anticorps anti-AGO1 dans le SNN

Titres et positivité en CBA

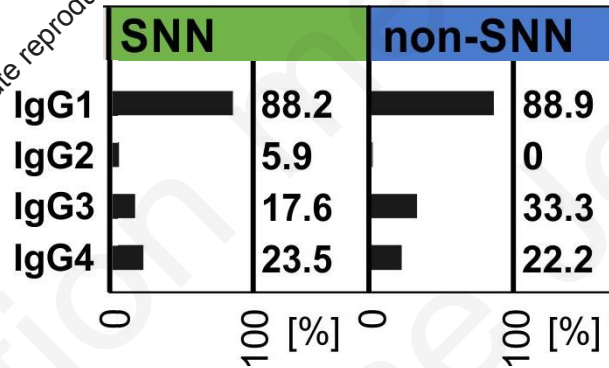


Titres d'anticorps de 100 à 100 000

8/17 SNN anti-AGO1-positifs sont CBA-positifs → ELISA plus sensible

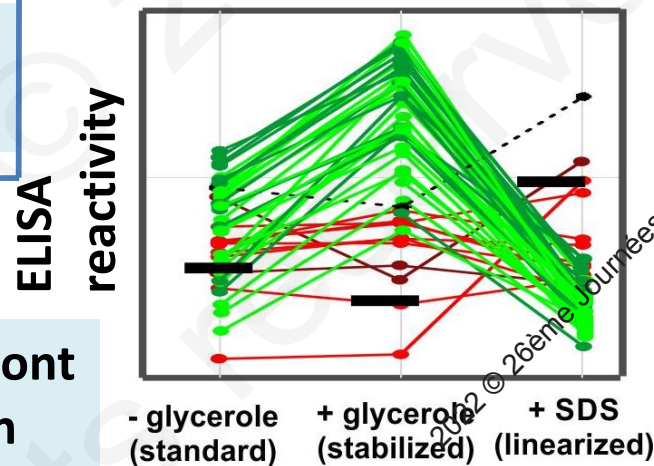
11/17 SNN anti-AGO1-positifs sont spécifiques à la conformation

Sous-classe IgG



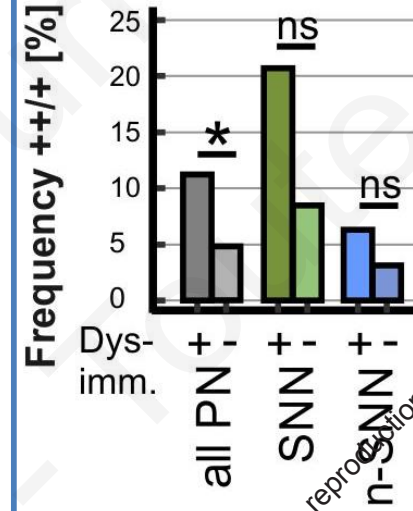
IgG1 est la sous-classe principale, IgG3+4 non rares

Spécificité de la conformation



- glycerole (standard) + glycerole (stabilized) + SDS (linearized)

Contexte dysimmunitaire



Contexte dysimmunitaire plus fréquent chez les NP anti-AGO1+

8,5% des SNN sans contexte dysimmunitaire sont anti-AGO1-positifs

Caractéristiques cliniques

Les anticorps anti-AGO1 identifient un groupe de SNN avec un profil clinique spécifique: 17 SNN AGO+ versus 115 SNN AGO-

Parameters	Agol-positive SNN patients	Agol-negative SNN patient	P-value
demography			
Age – median year (25 th -75 th percentile)	50 (42.5-54.2)	49.5 (37.1-61)	0.71
Sex - F/M (% of F)	12/5 (71%)	62/43 (59%)	0.37
Course – N (%)			
Acute	3/17 (18%)	8/79 (10%)	0.38
Subacute	4/17 (24%)	18/79 (23%)	0.95
Progressive	10/17 (59%)	53/79 (67%)	0.52
Clinical characteristics			
SNN Score - median (25 th -75 th percentile)	12.2 (11-12.7)	11 (8.2-11)	0.004
Symptoms reported by patient - N (%)			
Dysesthesia	12/17 (71%)	39/76 (51%)	0.15
Pain	9/17 (53%)	38/76 (50%)	0.83
Clinical signs at clinical exam - N (%)			
Purely unmyelinated sensory fibers	1/15 (7%)	3/74 (4%)	0.40
Purely myelinated sensory fibers	3/15 (20%)	18/74 (24%)	0.56
Mixed	14/17 (82%)	53/74 (72%)	0.32
Face included	8/17 (47%)	14/75 (19%)	0.01
Trunk included	5/16 (31%)	15/75 (20%)	0.33
Ataxia UL	13/16 (81%)	43/74 (58%)	0.09
Ataxia LL	14/16 (88%)	53/74 (72%)	0.19
Global areflexia	13/17 (76%)	29/75 (39%)	0.01
Dysautonomia	5/16 (31%)	17/78 (22%)	0.45
AD-AID - N (%)			
SjS	8/17 (47%)	28/101 (28%)	0.11
SLE	6/8 (75%)	12/28 (43%)	0.01
Other	0/8 (0%)	3/28 (11%)	0.47
ENMG			
N abolished SNAPs	2.6 ± 0.4 (72.1%)	1.8 ± 0.2 (55.9%)	0.046

Les SNN anti-AGO1+ répondent significativement aux traitements immunomodulateurs

15/17 anti-AGO1+ SNN
42/77 anti-AGO1- SNN

First line: IgIV, corticosteroids, plasma exchanges
Second line: Rituximab-EDX-other immunosuppressents

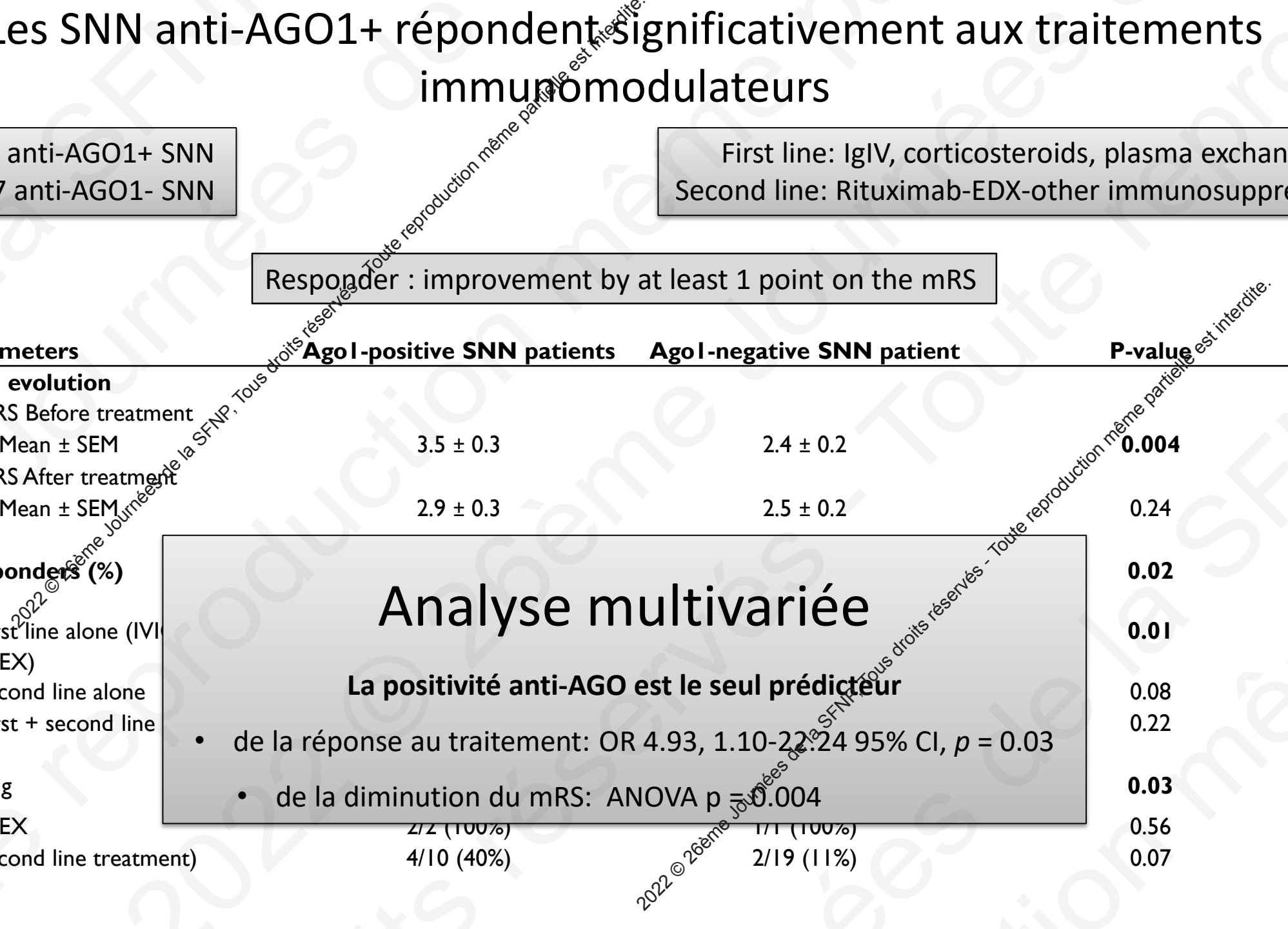
Responder : improvement by at least 1 point on the mRS

Parameters	Agol-positive SNN patients	Agol-negative SNN patient	P-value
mRS evolution			
mRS Before treatment			
Mean ± SEM	3.5 ± 0.3	2.4 ± 0.2	0.004
mRS After treatment			
Mean ± SEM	2.9 ± 0.3	2.5 ± 0.2	0.24
Responders (%)			
First line alone (IVI PLEX)			0.02
Second line alone			0.01
First + second line			0.08
IVIg			0.22
PLEX			0.03
Second line treatment)	2/2 (100%)	1/1 (100%)	0.56
	4/10 (40%)	2/19 (11%)	0.07

Analyse multivariée

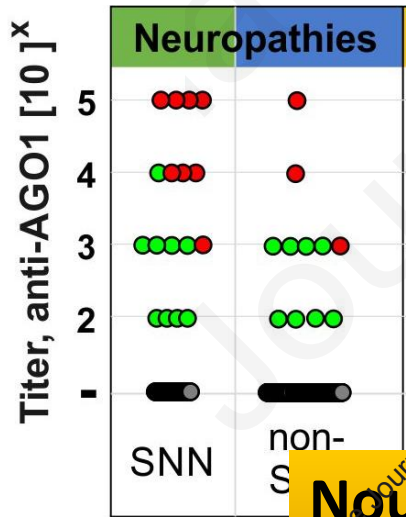
La positivité anti-AGO est le seul prédicteur

- de la réponse au traitement: OR 4.93, 1.10-22.24 95% CI, $p = 0.03$
- de la diminution du mRS: ANOVA $p = 0.004$

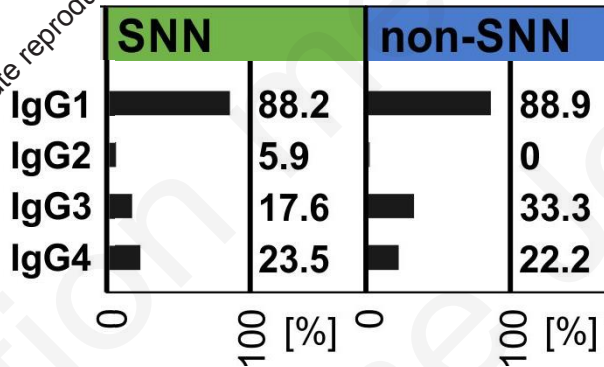


Caractéristiques des anticorps anti-AGO1 dans le SNN

Titres et positivité en CBA

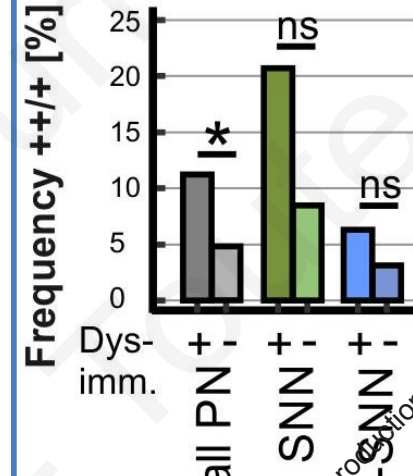


Sous-classe IgG



IgG1 est la sous-classe

Contexte dysimmunitaire



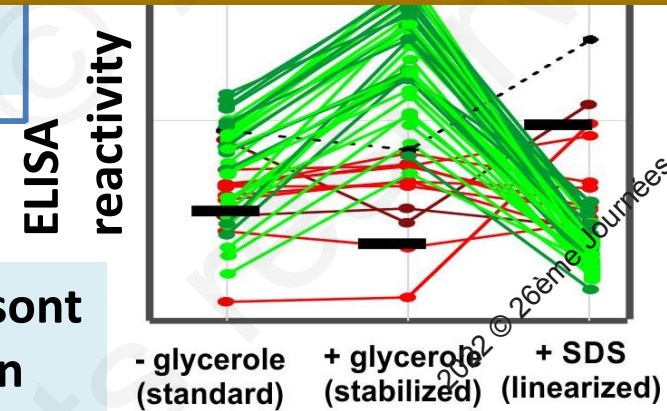
Contexte dysimmunitaire plus fréquent chez les NP anti-AGO1+

8,5% des SNN sans contexte dysimmunitaire sont anti-AGO1 positifs

Nous voyons un avantage pour le diagnostic et la décision de traitement à rechercher par ELISA les anticorps anti-AGO dans les SNN

Titres d'anticorps anti-AGO1 en CBA-positifs → ELISA plus sensible

11/17 SNN anti-AGO1-positifs sont spécifiques à la conformation



Anti-AGO1 associé à des SNN sévères et répondeurs au traitement immunomodulateur

signes cliniques

Venez voir notre Poster #P17 avec plus de détails sur le modèle clinique

Les autoanticorps anti-AGO1 identifient un sous-groupe de neuropathie sensitive sensible au traitement immunomodulateur #P17



Yannick Talbot^{1,2}, Christian P. Moritz^{1,3}, Pierre-Baptiste Vallayer³, Le-Duy Do PhD^{1,4}, Sergio Muñoz-Castrillo^{1,4}, Véronique Rogemond^{1,4}, Karine Ferraud^{1,3}, Coralie La Marca^{1,3}, Jérôme Honorat^{1,4}, Jean-Philippe Camdessanché^{1,3}, Jean-Christophe Antoine^{1,3}



¹ Laboratoire SYNATAC (synaptopathies et autoanticorps), Institut NeuroMyoGène, INSERM U1217/CNRS UMR 5310, Université de Lyon, Université Claude Bernard Lyon 1, Lyon/Saint-Étienne, France; ² Laboratoire de Biochimie et Pharmacologie, secteur Biochimie, Hôpital Nord, Centre Hospitalier Universitaire de Saint-Étienne, Saint-Étienne, France; ³ Service de Neurologie, Hôpital Nord, Centre Hospitalier Universitaire de Saint-Étienne, Saint-Étienne, France; ⁴ Centre Français de Référence sur le Syndrome Neurologique Paranéoplasique, Hospices Civils de Lyon, Hôpital Neurologique, Bron, France



1. Introduction

L'identification d'autoanticorps spécifiques (autoAc) dans les troubles neurologiques d'origine inconnue peut améliorer considérablement leur diagnostic et leur traitement. Ces autoAc peuvent suffire à définir une entité entière, comme pour l'encéphalite anti-NMDAR, où les autoAc sont probablement responsables de la maladie et les patients s'améliorent avec les traitements immunomodulateurs. D'autres autoAc qui ne sont probablement pas la cause principale de la maladie sont néanmoins utiles pour le diagnostic.

Récemment, nous avons montré que les autoAc dirigés contre les protéines Argonaute (AGO), une famille de quatre protéines de liaison à l'ARN, sont des biomarqueurs d'un contexte auto-immun dans les maladies du système nerveux périphérique et central. Ces autoAc réagissaient avec AGO1 et 2 et la pathologie la plus souvent associée à la présence des autoAc était les SNN. Deux tiers des patients présentaient une comorbidité auto-immune associée conformément aux études précédentes qui avaient détecté des autoAc anti-AGO chez 3 à 32 % des patients dans différentes pathologies auto-immunes. Cependant, le nombre de patients atteints de SNN avec des autoAc anti-AGO restait limité dans cette première étude.

2. Méthodologie

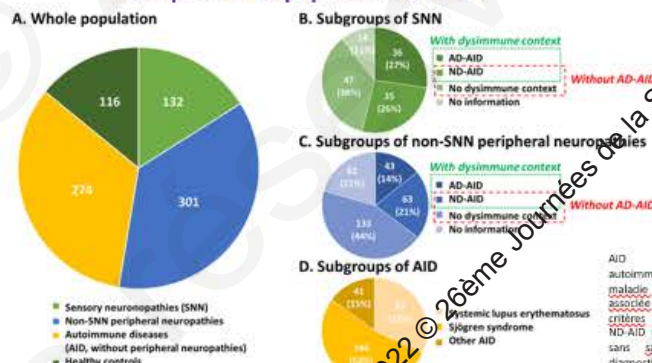
Design : étude rétrospective observationnelle, multicentrique cas/témoins.

Sérums : provenant de notre collection biologique (CRB42 CHU Saint-Etienne, France, AC 2018-3378, NFS96-900, N° de collection DC-2010-1108)

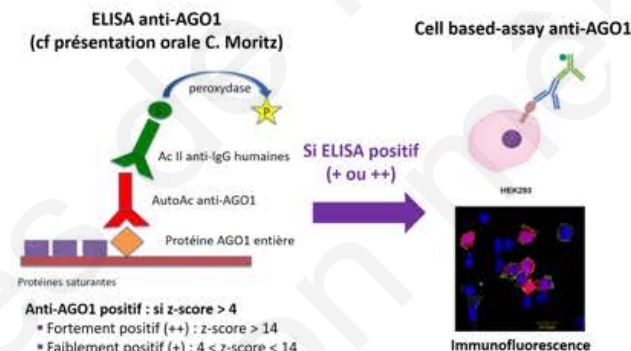
Données cliniques et paracliniques : à partir de nos bases de données « Neuropathies périphériques » ou envoi formulaire clinique.

Traitements immunomodulateurs - classification en 2 groupes : Traitements de 1ère intention : immunoglobulines intraveineuses (IgIV), corticoïdes (CC) et échanges plasmatiques ; Traitements de 2ème intention : rituximab, mycophénolate mofétil, azathioprine et cyclophosphamide

Description de la population étudiée



Recherche des anticorps anti-AGO1 (ELISA et confirmation par CBA)



Acknowledgements



Institut NeuroMyoGène

Yannick Tholance
Pierre-Baptiste Vallery
Karine Ferraud
Coralie La Marca
Bastien Joubert

Do Le-Duy
Sergio Muñoz-Castrillo
Véronique Rogemond
Anne-Laurie Pinto
Alberto Vogrig

François Lassablière
Jérôme Honorat
Jean-Philippe Camdessaniché
Jean-Christophe Antoine



Exploring the Dynamics of Proteomes (EDyP) team:
Sabine Brugiere
Yohann Couté

CSL Behring

Biotherapies for Life™

France
Switzerland



Oda Stoevesandt
Cláudia Fonseca
Mike Taussig

AGENCE NATIONALE DE LA RECHERCHE

ANR



DFG

Deutsche
Forschungsgemeinschaft

