

Concours de recrutement des doctorants sur les allocations doctorales de l'ED Galilée

Campagne 2021

Sujet de thèse

Proposé par Pr Natacha Bessis

E-mail : natacha.bessis@univ-paris13.fr

Tel : 01 48 38 76 98

UMR INSERM 1125 « Physiopathologie, cibles et thérapies de la polyarthrite rhumatoïde »

Université Sorbonne Paris Nord, UFR SMBH, Bobigny

Instabilité de FoxP3 dans les lymphocytes T régulateurs au cours de l'inflammation articulaire chronique.

La polyarthrite rhumatoïde (PR) et les spondyloarthropathies (SA) sont des maladies inflammatoires articulaires chroniques sévères, handicapantes et douloureuses, pouvant aboutir à une déformation des articulations

La suppression de l'inflammation est le principal objectif thérapeutique dans ces pathologies, et leur prise en charge a été révolutionnée par le développement de thérapies ciblées comme les inhibiteurs du TNF, de l'IL-6, ou des voies de JAK.

La fonction suppressive des lymphocytes T régulateurs (Tregs) CD4⁺ CD25⁺ FoxP3⁺ est altérée au cours de ces pathologies. Nous avons dans ce contexte montré que certaines des thérapies ciblées agissaient non seulement en neutralisant leur cible, mais aussi en induisant une expansion des Tregs et une activité suppressive accrue de ces cellules (Thiolat, Arthritis and Rheumatology. 2014. 66(2): 273–283 ; Santinon, Arthritis Rheumatol. 2020 Apr;72(4):576-587). Une caractéristique particulière des Tregs est la grande instabilité de leur marqueur spécifique FoxP3, facteur de transcription contrôlant en grande partie les activités suppressives de ces cellules. En effet, le gène *foxp3* est soumis à de nombreux signaux intrinsèques et extrinsèques régulant son expression (Lucca, Nat Rev Immunol. 2020 ; 20:680-693)

Notre hypothèse est que l'altération de la fonction des Tregs est liée à l'induction d'une instabilité de *foxp3* au cours du processus inflammatoire et que certaines thérapies ciblées agissent sur les Tregs en augmentant la stabilité de *foxp3* chez les patients répondeurs.

Dans ce contexte, nous avons mis en évidence une baisse du degré de méthylation d'une région clé du promoteur de *foxp3* dans une population de Tregs très suppressive, conférant à ces cellules une stabilité accrue (Santinon, Arthritis Rheumatol. 2020 Apr;72(4):576-587).

L'objectif général de ce sujet de thèse est de caractériser les liens entre l'inflammation articulaire chronique au cours de la PR et des SA et la stabilité de foxp3.

Les points précisément abordés seront :

1. Identifier et évaluer la fonction de facteurs de stabilité épigénétiques et post-translationnels des Tregs dont l'expression est modifiée au cours de l'inflammation.
2. Evaluer la capacité des thérapies ciblées à rétablir la stabilité des Tregs dans la PR d'une part, et dans les SA d'autre part. Déterminer s'il existe des modifications propres à chacune de ces pathologies.
3. Déterminer si les facteurs de stabilité sont (i) dépendants de la réponse /non réponse au traitement (ii) prédictifs de la réponse à long terme.

La partie expérimentale de ce projet sera effectuée à la fois sur des prélèvements de sang de patients PR et SA (Service de Rhumatologie, hôpital Avicenne), et grâce aux différents modèles animaux de PR développés dans le laboratoire, sur des organes lymphoïdes secondaires de souris arthritiques.

Les principales techniques envisagées sont :

Après purification des Tregs (magnétique ou cell sorting), différents paramètres impliqués dans leur stabilité seront étudiés : (i) méthylation de foxp3 (et de CTLA-4) par séquençage bisulfite, (ii) expression de l'histone méthyltransférase EZH2 (inducteur de stabilité) et d'autres molécules impliquées dans la stabilité de foxp3 (Helios, CD83..) par cytométrie en flux, (iii) expression des miRNA liés à la stabilité de foxp3 par RT-PCR et RNA flow ; shift vers une sous population de Treg instables par l'étude de la phosphorylation de STAT5, de l'expression de ROR γ t et de l'IL-17 par cytométrie en flux. RNA seq sur les Tregs purifiés de patients PR et SA ou de souris arthritiques, traités ou non par thérapies ciblées.

A terme, cette étude vise à comprendre le déficit fonctionnel des Tregs au cours de l'inflammation chronique articulaire et à définir des outils prédictifs de réponse associés aux thérapies ciblées.