

Contrat doctoral – ED Galilée

Titre du sujet : Impact de l'environnement sur l'antigénicité, l'immunogénicité et l'activité pro-inflammatoires des « neutrophil extracellular traps » (NET) dans la polyarthrite rhumatoïde.

- Unité de recherche : Inserm UMR 1125, Li2P, Université Sorbonne Paris Nord
- Discipline : Biologie
- Direction de thèse : Pr. Patrice Decker
- Contact : Université Sorbonne Paris Nord, UFR SMBH, 1 rue de Chablis, Bobigny. Tel : 01 48 38 77 91. E-mail : patrice.decker@univ-paris13.fr
- Domaine de recherche : immunologie
- Mots clés : inflammation, polyarthrite rhumatoïde, physiopathologie, auto-immunité, environnement

La polyarthrite rhumatoïde (**PR**) est une maladie **inflammatoire chronique et auto-immune**. Elle touche 200 000 patients en France. Elle conduit à la destruction des articulations et entraîne un handicap, une mort prématurée et des coûts élevés pour la société. Son étiologie reste inconnue. Malgré les progrès thérapeutiques récents et le développement des biothérapies, seuls 25% des patients entrent en rémission prolongée. **De nouvelles cibles thérapeutiques doivent par conséquent être identifiées.**

Les polynucléaires neutrophiles (**PNN**), cellules en général décrites comme pro-inflammatoires et pourtant relativement peu étudiées dans la PR, sont activées et recrutées dans les articulations de patients PR (1). Cependant, des données récentes, dont les nôtres, rapportent des capacités d'immuno-modulation (2). Les PNN activés produisent des **NET** (« neutrophil extracellular traps »), des fragments d'ADN associés à des protéines des granules et expulsés par les PNN. La formation de NET a été décrite à l'origine comme un mécanisme de l'immunité innée ciblant les bactéries. On suppose maintenant que les **NET** sont **pathogènes** dans plusieurs maladies auto-immunes et inflammatoires, dont la PR. **Nous avons démontré** que les NET, en particulier les NET de patients PR, sont **pro-inflammatoires** sur des **macrophages et neutrophiles** au repos (2). A l'inverse, ils peuvent moduler la réponse de macrophages fortement activés, d'où la nécessité d'une régulation fine. De plus, les NET de patients PR activent plusieurs types de cellules myéloïdes et ceci via **différents mécanismes** (3).

Par ailleurs, la PR est caractérisée par la production d'**auto-anticorps**, impliquant une **stimulation antigénique** et une **activation des lymphocytes B auto-réactifs**. Il a récemment été démontré que les patients PR produisent des anticorps anti-NET. Ces anticorps sont encore mal caractérisés et on ne sait pas s'ils sont pathogènes. Nous avons montré que les **NET sont reconnus par les anticorps de patients PR** (2). Nos résultats indiquent également que les **NET activent les lymphocytes B**. Néanmoins, les mécanismes d'activation des lymphocytes B, les auto-antigènes reconnus et les signaux d'activation associés restent mal caractérisés.

Notre **hypothèse** est donc que les NET agissent **à la fois** comme stimulus antigénique et comme signal pro-inflammatoire chez les patients PR. Cependant, les stimuli induisant des NET *in vivo* chez les patients PR sont peu connus. Or, ces stimuli influencent l'activité pro-inflammatoire des NET (4).

Le but du projet est de **déterminer les facteurs et mécanismes contrôlant les effets pathogènes des NET** sur plusieurs types de cellules immunitaires impliquées dans la PR, notamment les macrophages, neutrophiles et lymphocytes B. Nous déterminerons la capacité des NET à induire la production d'autoanticorps. Nous analyserons les voies activées en réponse aux NET et les conséquences fonctionnelles de cette activation cellulaire, notamment sur d'autres types cellulaires. En particulier, nous étudierons l'impact de l'environnement ainsi que l'effet de stimuli potentiellement associés à la PR sur l'induction des NET et le développement de ces mécanismes pathogènes. Nous comparerons les cellules de patients de PR et de sujets sains pour déterminer si ces mécanismes sont amplifiés chez les patients. Enfin, les mécanismes identifiés seront confirmés *in vivo* dans des modèles murins d'arthrite.

A terme, cette étude vise 1) à identifier les stimuli induisant des NET chez les patients PR, 2) à analyser la capacité de ces NET à activer différentes cellules immunitaires et induire la production d'auto-anticorps, 3) à caractériser les mécanismes et les facteurs environnementaux impliqués, dans le but de pouvoir moduler spécifiquement et négativement ces réponses dans le futur.

Notre expertise sur les PNN et les NET, les mécanismes inflammatoires, la physiopathologie de la PR, les modèles murins d'arthrite, ainsi que notre accès aux **prélèvements frais de patients PR** (Service de Rhumatologie, hôpital Avicenne) et de **sujets sains** assurent un bon développement de ce projet.

Sélection de nos références sur les PNN et les NET : (1) Ribon...and Decker, Front Immunol, 2019. (2) Ribon ...and Decker, J Autoimmun, 2019. (3) Seninet...and Decker, en révision, J Leukoc Biol. (4) Melbouci...and Decker, RMD Open, 2023. (5) Lindau...and Decker, Ann Rheum Dis, 2014. (6) Lindau...and Decker, Eur J Immunol, 2013.