

Contrat doctoral – ED Galilée

Titre du sujet : Rôle de SLAMF4 dans l'orchestration de la réponse lymphocytaire T CD4+ cytotoxique et pro-inflammatoire dans la Polyarthrite Rhumatoïde.

- Unité de recherche : Inserm UMR-1125, Laboratoire Physiopathologie Cibles et Thérapies de Polyarthrite Rhumatoïde.
- Discipline : Sciences de la Vie et de la Santé
- Direction de thèse : Jerome Biton
- Contact : jerome.biton@univ-paris13.fr
- Domaine de recherche : Immunologie, Rhumatologie
- Mots clés : Polyarthrite Rhumatoïde, SLAMF4, lymphocyte T CD4+.

Sujet de thèse :

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est une maladie inflammatoire chronique sévère, handicapante et douloureuse, pouvant aboutir à une déformation des articulations. Elle est caractérisée par la présence de lymphocytes T conventionnels $CD4^+$ $Foxp3^-$ (Tconv) pro-inflammatoires. Ceci illustre le rôle central de la dérégulation de la réponse lymphocytaire T $CD4^+$ dans la PR. Les récepteurs SLAMFs (*Signaling Lymphocyte Activation Molecule family*) représentent une famille de 9 récepteurs possédant à la fois des propriétés activatrices et inhibitrices sur la réponse lymphocytaire T $CD4^+$. Dans la PR, très peu de données relient les SLAMFs à la réponse pro-inflammatoire des Tconv. Dans ce contexte, nous avons étudié le rôle des SLAMFs dans l'orchestration de la réponse pathologique des Tconv. Notre étude récemment publiée (Lacaud et al., *Arthritis and Rheumatology*, 2025) a identifié les Tconv exprimant SLAMF4 comme une population de cellules cytotoxiques et pro-inflammatoires, surreprésentée dans le sang périphérique des patients PR ayant une maladie active. De plus, dans le liquide synovial (LS) des patients, ces Tconv SLAMF4⁺ représentent la seule sous-population de Tconv cytotoxique.

Nos travaux récents ont clairement identifié SLAMF4 comme un marqueur permettant d'identifier les Tconv pro-inflammatoires et cytotoxiques dans la PR. Toutefois, la biologie de SLAMF4 reste complexe et encore partiellement élucidée. En particulier, on ne sait pas si SLAMF4 participe directement à l'initiation et au maintien de la réponse cytotoxique et inflammatoire des Tconv dans la PR, les mécanismes sous-jacents demeurant inconnus. Par conséquent, l'objectif de ce projet est d'étudier l'impact direct de l'engagement de SLAMF4, ainsi que les mécanismes associés, sur la différenciation, les propriétés fonctionnelles et la réponse chronique des cellules T $CD4^+$ cytotoxiques et inflammatoires dans la PR. L'objectif sous-jacent est de déterminer si les Tconv SLAMF4⁺ représentent une cible thérapeutique potentielle dans la PR.
