

## Proposition de sujet de thèse (ED Galilée – campagne 2021)

**Titre : Dérégulation de la réponse lymphocytaire T CD4<sup>+</sup> dans la polyarthrite rhumatoïde : implication de SAP et de l'axe PD-1/PD-L1.**

**Laboratoire :** UMR Inserm 1125, « Physiopathologie, cibles et thérapies de la polyarthrite rhumatoïde », UFR SMBH, Université Sorbonne Paris Nord, Bobigny.

**Encadrement :** Directeur de thèse, Pr Marie-Christophe Boissier, Email : marie-christophe.boissier@aphp.fr, Tel :01.48.38.76.98. Co-encadrant, Dr Jérôme Biton.

**Résumé :** 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<sup>+</sup> Foxp3<sup>-</sup> (Tconv) pro-inflammatoires et abondamment retrouvés dans l'articulation. Ceci illustre le **rôle central de la dérégulation de la réponse lymphocytaire T CD4<sup>+</sup>** dans la PR. **L'axe PD-1/PD-L1** (Programmed cell death 1/Programmed death-ligand 1) représente un des points de contrôle de cette réponse lymphocytaire (1). De plus, il est clairement établi que l'activation de PD-1 est capable d'inhiber la réponse des Tconv. Dans la PR, les quelques données disponibles sont en faveur d'une plus forte expression de PD-1 par les LT CD4<sup>+</sup> et d'une altération fonctionnelle de cet axe (2-3). Cependant, les sous-populations de LT CD4<sup>+</sup> exprimant préférentiellement PD-1 et celles réfractaires aux effets induits par l'engagement de PD-1 n'ont pas été identifiées. Enfin, les mécanismes par lesquels les LT CD4<sup>+</sup> PD-1<sup>+</sup> de patients PR échappent à ce point de contrôle de la réponse immunitaire restent mal compris. Dans ce contexte, nous avons étudié l'expression de PD-1 par 4 sous-populations de Tconv au statut d'activation différent. Ces 4 sous-populations de Tconv (Tconv naïfs, Tconv à mémoire centrale, Tconv effecteurs mémoires, Tconv effecteurs en différenciation terminale) sont identifiables grâce à leur expression différentielle des marqueurs CCR7 et CD45RA. Les résultats obtenus, à partir du sang périphérique de patients PR (n=50) et de sujets sains (n=30), mettent clairement en évidence que l'augmentation d'expression de PD-1 par les LT CD4<sup>+</sup> dans la PR est restreinte à une seule sous-population : les Tconv effecteurs mémoires (Tem CCR7<sup>-</sup> CD45RA<sup>-</sup>). Enfin, il a très récemment été décrit que SAP (SLAM-associated protein) était capable d'inhiber l'action de l'axe PD-1/PD-L1 (4). Nos données très récentes montrent que les Tem PD-1<sup>+</sup> surexpriment SAP dans la PR et que le pourcentage de cellules co-exprimant PD-1 et SAP parmi le Tem est corrélée à l'activité de la maladie.

**L'objectif général de ce travail est d'identifier le(s) mécanisme(s) à l'origine de l'altération fonctionnelle de l'axe PD-1/PD-L1 dans la PR.** Nos résultats identifient clairement, parmi les sous-populations de LT CD4<sup>+</sup> exprimant PD-1, les Tem PD-1<sup>+</sup> SAP<sup>+</sup> comme étant la population la plus fortement liée à l'activité de la PR. L'ensemble de ces données sont donc en faveur d'un rôle fondamental, très probablement pro-inflammatoire, des Tem PD-1<sup>+</sup> SAP<sup>+</sup> dans la PR. Notre objectif est maintenant de **déterminer plus précisément la place des Tem PD-1<sup>+</sup> SAP<sup>+</sup> dans la physiopathologie et dans la réponse aux thérapies ciblées de la PR.** Pour répondre à l'objectif fixé, nous allons étudier chez des patients atteints de PR : **i)** le(s) mécanisme(s) responsable(s) de la surexpression de SAP par les Tem PD-1<sup>+</sup>; **ii)** la fonctionnalité des Tem PD-1<sup>+</sup> SAP<sup>+</sup>; et **iii)** l'implication potentielle des Tem PD-1<sup>+</sup> SAP<sup>+</sup> dans la réponse aux thérapies ciblées.

L'objectif visé est d'aboutir à une meilleure compréhension des mécanismes responsables de la dérégulation de la réponse lymphocytaire T CD4 dans la PR, en ayant comme finalité l'identification potentielle de nouvelles cibles thérapeutiques et/ou facteurs prédictifs de la réponse aux traitements ciblés de la PR.

**Références bibliographiques :** (1) Biton et al, Clin Cancer Res, 2018, 24:5710-23. (2) Wan B et al, J Immunol, 2006, 177 :8844-50. (3) Raptopoulou AP et al, Arthritis Rheum, 2010, 62-1870-80. (4) Peled et al, PNAS, 2018, 115 : 468-77.