

Proposition de sujet de thèse (ED Galilée – campagne 2022)

Titre : Dérégulation de la réponse lymphocytaire T CD4⁺ dans la polyarthrite rhumatoïde : implication des récepteurs SLAMFs.

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

Encadrement : Directeur de thèse, Pr Natacha Bessis, Email : natacha.bessis@univ-paris13.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⁺ Foxp3⁻ (Tconv) pro-inflammatoires. Ceci illustre le **rôle central de la dérégulation de la réponse lymphocytaire T CD4⁺** dans la PR. L'activation des Tconv est finement régulée par un ensemble de récepteurs activateurs (OX40, CD28...) et inhibiteurs (PD-1, Tim-3, CTLA-4...). Dans un contexte extérieur à la PR, l'activation chronique des Tconv, comme c'est le cas dans des tumeurs solides ou dans les infections chroniques, favorise l'installation d'un état anergique de ces derniers via une surexpression de récepteurs inhibiteurs. Cet anergie lymphocytaire réduit la capacité de prolifération et la production de cytokines des lymphocytes T. Dans la PR, malgré une expression augmentée de certains récepteurs inhibiteurs, incluant PD-1, les Tconv conservent pleinement leur fonctionnalité et donc leur activité pro-inflammatoire. **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 reliant les SLAMFs et la réponse pro-inflammatoire des LT CD4⁺ sont disponibles. Dans ce contexte, nous avons étudié l'expression des SLAMFs par 4 sous-populations de Tconv au statut d'activation différent. Ces 4 sous-populations de Tconv (T naïfs, T à mémoire centrale, T effecteur mémoire, T effecteur 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=20), mettent clairement en évidence que seul l'expression de SLAMF4 par les lymphocytes T effecteurs mémoires (Tem) est positivement corrélée à l'activité de la maladie (R=0.7, p<0.0001). Nos résultats identifient clairement les Tem SLAMF4⁺ comme étant une population de Tconv 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 SLAMF4⁺ dans la PR. **L'objectif général de ce travail est de préciser la place de cette nouvelle sous-population de Tem SLAMF4⁺ dans la PR.** Pour répondre à l'objectif fixé, nous allons chez des patients atteints de PR : **i)** identifier le(s) mécanisme(s) responsable(s) de la surexpression de SLAMF4 par les Tem, **ii)** déterminer le profil transcriptomique des Tem SLAMF4⁺, **iii)** étudier la fonctionnalité des Tem SLAMF4⁺, et **iiii)** déterminer l'implication potentielle des Tem SLAMF4⁺ dans la réponse aux thérapies ciblées de la PR.

La partie expérimentale de ce projet sera effectuée principalement sur des prélèvements de sang et de liquide synovial de patients PR (Service de Rhumatologie, hôpital Avicenne). A partir de sang de patient, la fréquence des Tem SLAMF4⁺, leur production de cytokines pro-inflammatoires (TNF, IFN, IL-17...), leur expression de récepteurs de homing (CCR5, CXCL10...) seront déterminés par cytométrie en flux. Nous étudierons également *in vitro* l'impact de différentes cytokines pro-inflammatoires (IL-6, TNF- α , IL-1 β et IL-17) sur le niveau d'expression de SLAMF4 par des Tem provenant de patients PR (cytométrie en flux). Après purification des Tem SLAMF4⁺ et de leurs homologues SLAMF4⁻ (trieur cellulaire (BD FACSAria2)), le transcriptome de ces deux types cellulaires sera comparé (RNAseq). Enfin, nous analyserons l'expression de SLAMF4 par les Tem de manière longitudinale avant traitement par anti-TNF- α et trois mois après le début du traitement.

A terme, cette étude vise à déterminer la place des Tem SLAMF4⁺ dans la physiopathologie de la PR et à définir des outils prédictifs de réponse associés aux thérapies ciblées.