

Proposition de sujet de thèse (ED Galilée – campagne 2019)

Titre : Dérégulation de la réponse lymphocytaire T CD4⁺ dans la polyarthrite rhumatoïde : implication de l'axe PD-1/PD-L1.

Laboratoire : UMR Inserm 1125, « Physiopathologie, cibles et thérapies de la polyarthrite rhumatoïde », UFR SMBH, Université Paris 13, 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 LT CD4⁺ régulateurs (Treg) CD25⁺ Foxp3⁺ dont la fonction suppressive est altérée, conjointement à celle de lymphocytes T conventionnels CD4⁺ Foxp3⁻ (Tconv) pro-inflammatoires et abondamment retrouvés dans l'articulation. Ceci illustre le **rôle central de la dérégulation de la réponse lymphocytaire T CD4⁺** 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. A l'inverse, l'axe PD-1/PD-L1 aurait plutôt un rôle pro-Tregs, notamment en favorisant la différenciation des Tconv pro-inflammatoires en Tregs (2). Dans la PR, les quelques données disponibles sont en faveur d'une plus forte expression de PD-1 par les LT CD4⁺ et d'une altération fonctionnelle de cet axe (3-4). Cependant, les sous populations de LT CD4⁺ 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⁺ PD-1⁺ 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 les Tregs et 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=28) et de sujets sains (n=23), mettent clairement en évidence que l'augmentation d'expression de PD-1 par les LT CD4⁺ dans la PR est restreinte à deux sous populations, les Tregs et les Tconv effecteurs mémoires (Tem CCR7⁻ CD45RA⁻).

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. Pour cela, nous comparerons tout d'abord l'effet de l'activation de cet axe *in vitro* sur la fonctionnalité des Tregs et des Tem issus de patients PR et de sujets sains. Nous déterminerons ensuite la capacité de l'activation de PD-1 à favoriser la différenciation des Tconv en Tregs. Concernant l'identification des mécanismes responsables de l'altération fonctionnelle de cet axe dans la PR, deux voies principales seront explorées. Il a récemment été montré que l'activation de PD-1 inhibe la réponse lymphocytaire T CD4 notamment en inhibant leur activité glycolytique (5). Par ailleurs, les LT CD4⁺ de patients PR possèdent un métabolisme caractérisé par une diminution de la glycolyse (6). **Nous déterminerons donc dans quelle mesure la perturbation du métabolisme des LT CD4⁺ dans la PR est impliqué dans leur résistance aux effets exercés par l'axe PD-1/PD-L1.** 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 (7). Par conséquent, **nous déterminerons si SAP**, dont nos résultats ont montré récemment pour la première fois une surexpression par les Tem et les Tregs dans la PR, **est impliquée dans la sensibilité diminuée des LT CD4⁺ de patients PR aux effets exercés par l'axe PD-1/PD-L1.**

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) Amarnath et al, Sci Transl Med. 2011, 3 :111-20. (3) Wan B et al, J Immunol, 2006, 177 :8844-50. (4) Raptopoulou AP et al, Arthritis Rheum, 2010, 62-1870-80. (5) Patsoukis N et al, Nat Comm, 2015, 6 :662. (6) Yan Z et al, Sci Transl Med, 2016, 8 :331-38. (7) Peled et al, PNAS, 2018, 115 : 468-77.