

ED Galilée – campagne 2020 - Proposition de sujet de thèse

Titre : La voie JAK/STAT : cible potentielle pour une médecine personnalisée dans la physiopathologie de la sarcoïdose.

Unité de recherche : UMR 1272 Inserm, H&P, « Hypoxie & Poumon », Université Sorbonne Paris Nord, UFR SMBH, 1 rue de Chablis, 93 000 Bobigny.

Directeur de thèse : Pr. Carole Planès (carole.planes@aphp.fr) ; Co-encadrant : Dr Valérie Besnard (valerie.besnard@inserm.fr).

Résumé : La sarcoïdose est une maladie systémique d'étiologie inconnue qui est caractérisée par la formation de granulomes immuns dans différents organes, principalement les poumons [1]. La sarcoïdose se caractérise par une présentation clinique et une évolution variables. Plusieurs études ont démontré une surmortalité par rapport à la population générale [2]. L'atteinte pulmonaire touchant plus de 90% des patients est la première cause de morbi-mortalité principalement liée à la fibrose pulmonaire [2]. Récemment, la voie JAK/STAT a été impliquée dans la physiopathologie de la sarcoïdose. Les dysfonctionnements de la voie JAK/STAT sont impliqués dans diverses maladies inflammatoires, comme la polyarthrite rhumatoïde, le psoriasis et les maladies inflammatoires de l'intestin [3]. Une publication récente de notre laboratoire a rapporté la réponse rapide et spectaculaire au ruxolitinib, un inhibiteur puissant et sélectif des kinases JAK1 et JAK2, dans un cas de sarcoïdose persistante et réfractaire caractérisée par une poussée multiviscérale et des besoins croissants en corticostéroïdes [4]. Ces données prometteuses suggèrent que le ciblage de la voie de signalisation JAK / STAT pourrait représenter une nouvelle option thérapeutique dans la sarcoïdose. Des investigations complémentaires sont cependant nécessaires pour (i) caractériser l'implication de cette voie dans la biologie du granulome, et (ii) identifier le(s) phénotype(s) de patients le(s) plus susceptibles de bénéficier d'un traitement ciblant cette voie.

Notre projet consistera à évaluer le rôle de la voie JAK/STAT dans la sarcoïdose, en particulier dans la formation et le maintien des granulomes et leur association à la sévérité de la sarcoïdose à l'aide d'un nouveau modèle 3D in vitro utilisant des cellules primaires de patients sarcoïdose. Nous déterminerons si les inhibiteurs de la voie JAK/STAT pourraient représenter une solution thérapeutique dans les cas de sarcoïdose persistante et réfractaire aux autres traitements habituellement utilisés. Enfin, nous nous intéresserons aux mécanismes moléculaires sous-jacents associés à la dérégulation de la voie JAK/STAT dans les granulomes sarcoïdiens qui pourraient représenter de meilleures cibles thérapeutiques que les inhibiteurs de JAK/STAT insuffisamment sélectifs pour les utiliser chez tous les patients atteints de sarcoïdose. Nous pensons que la compréhension des facteurs aggravants et pérennisant la sarcoïdose pulmonaire apporterait de nouvelles cibles thérapeutiques pour arrêter l'évolution défavorable de cette maladie. Cette étude à l'aide d'un modèle utilisant des cellules de patients atteints de sarcoïdose permettra des avancées scientifiques ouvrant la voie vers une médecine personnalisée, capable d'analyser les spécificités de chacun, pour mieux répondre à ses besoins.

Techniques : culture de cellules primaires humaines, tri cellulaire, cytométrie en flux, ELISA, immunoblot, histologie, microscopie par immunofluorescence, RNA-seq.

Références :

1. Lancet, 2014. **383**(9923): p. 1155-67.
2. Eur Respir J, 2016. **48**(6): p. 1700-1709.
3. Immunity, 2012. **36**(4): p. 542-50.
4. Eur Respir J, 2018. **52**(6): 1801482.