

TITRE DU PROJET : Rôle de l'immunité de type 2 dans la résolution de la fibrose

1) Renseignements administratifs sur la direction de thèse¹ (1 page maximum) :

Directeur de thèse HDR :

Nom : TOUSSIROT

Prénom : Eric

Section CNU : Sous-section 48.04 Thérapeutique

Grade : PU-PH

HDR : Date de soutenance : 2001 Discipline : Santé

Coordonnées (adresse, courriel, téléphone) : INSERM CIC-1431, Centre Investigation Clinique Bâtiment Montmartin, CHU, 2 place St Jacques 25000 Besançon ; mail : etoussirot@chu-besancon.fr; n° de téléphone : 03 81 2 18396

Unité d'appartenance (intitulé, label, n°, directeur) : UMR 1098 RIGHT (TAI-IT, Axe 1),
Directeur : Olivier Adotevi

Co-directeur de thèse éventuel :

Nom : ROLIN

Prénom : Gwenaël

Section CNU : 87 – Sciences Biologiques, Pharmaceutiques et Cliniques

Grade : MCU

HDR : non ; oui Date de soutenance : prévue courant 2024 Discipline : Santé

Coordonnées (adresse, courriel, téléphone) : UFR Santé, 19 rue Ambroise Paré, 25030 Besançon cedex ; courriel : gwenael.rolin@univ-fcomte.fr

Unité d'appartenance (intitulé, label, n°, directeur) : UMR 1098 RIGHT (TAI-IT, Axe 1),
Directeur : Pr Olivier Adotevi

2) Descriptif du projet de thèse (devra inclure les rubriques suivantes) :

Nom et label de l'unité de recherche : UMR1098 RIGHT, TAI-IT, Axe 1 (Groupe : From dysregulated inflammation resolution to fibrosis)

Localisation : UFR Santé, 19 Rue Ambroise Paré, 25000 Besançon

Nom du directeur de thèse et du co-directeur : Cindy BARNIG et Gwenaël ROLIN

Adresse courriel du contact scientifique : cindy.barnig@univ-fcomte.fr

Titre du projet : Rôle de l'immunité de type 2 dans la résolution de la fibrose

Description du projet :

¹ ATTENTION : selon l'article 16 de l'arrêté du 25 mai 2016, le total d'encadrants ne peut pas dépasser 2, sauf si l'un des encadrants appartient au monde socio-économique, qui peut venir en sus, ou en cas de co-tutelle; Le décompte des co-encadrements se fera au prorata du nombre d'encadrants : 1 pour 1 encadrant, ½ pour deux encadrants.

La résolution de l'inflammation est un processus actif et coordonné visant à restaurer l'intégrité et la fonction des tissus après une agression. Une résolution inadéquate ou insuffisante peut entraîner une inflammation chronique, des dommages tissulaires excessifs ainsi qu'une perturbation de la cicatrisation marquée par une accumulation anormale ou excessive de matrice extracellulaire et menant au final à la fibrose (Distler et al. 2019). Cette dernière peut affecter en fonction du contexte pathologique sous-jacent presque tous les systèmes d'organes, y compris la peau, les poumons, le foie et les reins et in fine perturber profondément l'architecture de ces organes et entraîner leur perte de fonction.

L'immunité de type 2 (T2), caractérisée par la production des cytokines IL-4, IL-5, IL-9 et IL-13 et faisant intervenir plusieurs acteurs cellulaires, tels que cellules T auxiliaires de type 2, éosinophiles, mastocytes, cellules lymphoïdes innées de type 2, ainsi que macrophages activés par l'IL-4 et l'IL-13, est typiquement associée à la défense contre les parasites. Néanmoins, il a été démontré que l'immunité de type 2 participe également activement à la réparation des tissus (Gieseck, 2018). Cependant, une activation prolongée et non contrôlée de ce type de réponse immunitaire peut favoriser l'installation d'une fibrose (Gieseck, 2018). En effet, de nombreuses études ont établi un lien entre l'accumulation d'éosinophiles dans les tissus et fibrogenèse accrue, par la sécrétion de divers facteurs de croissance, protéases, et autres composés (Klion, 2020). Par conséquent, dans les pathologies où l'activation de l'immunité de type 2 est chronique, comme c'est le cas de l'asthme, on observe très fréquemment un remodelage des voies respiratoires avec une fibrose sous-épithéliale conduisant au final à une obstruction irréversible des voies aériennes. De même, des affections cutanées telles que la dermatite atopique, caractérisée également par une réponse immunitaire de type 2 chronique, sont également associées à des lésions de remodelage et de fibrose du derme. Notre équipe a également récemment démontré que les macrophages activés par les cytokines IL-4 et IL-13 jouent un rôle pro-fibrotique dans un modèle *in vitro* de cicatrisation (Dirand et al. 2024). Néanmoins, des analyses transcriptomiques d'éosinophiles provenant de malades asthmatiques mais aussi de malades atteints d'affections T2 de la peau, ont révélé que les éosinophiles possèdent en plus de leurs fonctions pro-fibrotiques également des fonctions pro-résolutives (Barnig et al. 2015). De plus, l'éosinophile peut répondre *in vitro* à des molécules pro-résolutives (Poirot et al. 2022). Les macrophages activés par les cytokines IL-4 et IL-13 ont par ailleurs des rôles clés dans la résolution de l'inflammation en sécrétant de nombreuses molécules anti-inflammatoires et pro-résolutives (Watanabe et al. 2019) (Toussiroot et al. 2021). Ainsi, les processus par lesquels les éosinophiles et les macrophages activés par des cytokines de type 2 régulent la résolution de l'inflammation et/ou contribuent au développement d'une fibrose demeurent largement inexplorés.

L'objectif de cette thèse est donc d'approfondir notre compréhension des processus qui régulent la réparation tissulaire et le développement de la fibrose dans le contexte de l'immunité de type 2.

Le premier axe de ce projet vise à déterminer le rôle des éosinophiles et des macrophages activés par l'IL-4 et l'IL-13 dans la résolution de l'inflammation et la régénération tissulaire, ainsi que leur implication dans la fibrose pathologique en se basant sur des modèles cellulaires *in vitro* (2D et 3D) de cicatrisation et de fibrogénèse, mais aussi sur des modèles murins d'inflammation T2 (asthme allergique).

Le second axe de ce projet, translationnel, vise à caractériser par des approches RNAseq les populations d'éosinophiles et de macrophages pro-résolutives de l'inflammation et pro-fibrosantes sur des biopsies cutanées provenant de patients souffrant de dermatite atopique (maladie T2) et de les comparer à des biopsies provenant de patients souffrant de psoriasis (maladie non T2).

Ce programme fera appel aux compétences et expertises de différents groupes de l'Unité de recherche UMR1098 de Besançon, du service de pneumologie et de dermatologie et du CIC-1431 du CHU de Besançon.

Références:

- Barnig, C., G. Alsaleh, N. Jung, D. Dembele, N. Paul, A. Poirot, B. Uring-Lambert, P. Georgel, F. de Blay, and S. Bahram. 2015. 'Circulating Human Eosinophils Share a Similar Transcriptional Profile in Asthma and Other Hypereosinophilic Disorders', PLoS One, 10: e0141740.
- Dirand Zélie, Mélissa Maraux, Marion Tissot, Brice Chatelain, Dorothy Supp, Céline Viennet, Sylvain Perruche, Gwenaël Rolin. Macrophage phenotype is determinant for fibrosis development in keloid disease. Matrix Biology. 2024 (article accepté le 06/03/24).
- Distler, J. H. W., A. H. Gyorfi, M. Ramanujam, M. L. Whitfield, M. Konigshoff, and R. Lafyatis. 2019. 'Shared and distinct mechanisms of fibrosis', Nat Rev Rheumatol, 15: 705-30.
- Gieseck, R. L., 3rd, M. S. Wilson, and T. A. Wynn. 2018. 'Type 2 immunity in tissue repair and fibrosis', Nat Rev Immunol, 18: 62-76.
- Klion, A. D., S. J. Ackerman, and B. S. Bochner. 2020. 'Contributions of Eosinophils to Human Health and Disease', Annu Rev Pathol, 15: 179-209.
- Poirot, A., G. Wacht, C. Lehalle, P. Saas, N. Frossard, B. Geny, F. de Blay, and C. Barnig. 2022. 'NK cells and lipoxin A₄ promote resolution of eosinophilic inflammation after nasal allergen challenge', Allergy, 77: 309-13.
- Toussiro E, Bonnefoy F, Vauchy C, Perruche S, Saas P. Mini-Review: The Administration of Apoptotic Cells for Treating Rheumatoid Arthritis: Current Knowledge and Clinical Perspectives. Front Immunol. 2021 Feb 25;12:630170.
- Watanabe, S., M. Alexander, A. V. Misharin, and G. R. S. Budinger. 2019. 'The role of macrophages in the resolution of inflammation', J Clin Invest, 129: 2619-28.

- **Financement du projet – partie Recherche** (montants acquis, type de contrat) : Fonds propres de l'UMR RIGHT, Fondation du Souffle (30 000 euros), AAP23 INTHERAPI FIBROOLUTION (75 000 euros).

- **Connaissances et compétences requises** : Le (la) candidat.e doit être diplômé.e d'un Master 2 spécialisé en sciences biologiques et avoir des connaissances générales en immunologie. Il (elle) devrait disposer de préférence d'une expérience pour manipuler les rongeurs. Les techniques utilisées seront la culture cellulaire (y compris culture primaire), les techniques d'immunologie (ELISA, cytotoxicité, cytométrie en flux) et d'immunohistochimie et de biologie moléculaire et les études chez l'animal.

Résumé en français et anglais (limité chacun à 1800 caractères) :

La résolution de l'inflammation est essentielle pour restaurer la fonction et l'intégrité tissulaire après une agression. Une résolution inefficace peut mener à une inflammation chronique et à la fibrose, pouvant affecter en fonction du contexte, divers organes. L'immunité de type 2 (T2), impliquant des cytokines comme IL-4 et IL-13 et des cellules comme les éosinophiles et les macrophages, joue un rôle dans la défense contre les parasites mais aussi dans la réparation tissulaire. Cependant, une activation excessive de ce système peut induire des lésions de remodelage tissulaire et de fibrose. Des recherches récentes, y compris les nôtres, montrent que les éosinophiles et les macrophages activés par les cytokines T2 peuvent avoir des fonctions pro-fibrotiques mais aussi pro-résolutives. Cela souligne la complexité de l'immunité T2 et son rôle double dans la réparation tissulaire et la fibrogenèse. Notre thèse vise à déchiffrer ces processus, en étudiant le rôle des éosinophiles et des macrophages T2 dans la résolution de l'inflammation et le développement de la fibrose. Nous utiliserons des modèles *in vitro* et murins d'inflammation T2 et analyserons des biopsies de patients atteints de dermatite atopique pour comparer les populations cellulaires pro-résolvantes et pro-fibrosantes. Ce travail, collaboratif au sein de l'UMR1098 RIGHT et avec les services cliniques du CHU de Besançon, vise à approfondir notre compréhension de l'immunité T2 et son impact sur la fibrose dans les maladies inflammatoires chroniques.

The resolution of inflammation is crucial for restoring tissue function and integrity following injury. Ineffective resolution can lead to chronic inflammation and fibrosis, potentially affecting various organs depending on the context. Type 2 immunity (T2), involving cytokines such as IL-4 and IL-13 and cells like eosinophils and macrophages, plays a role in defense against parasites and in tissue repair. However, excessive activation of this system can lead to tissue remodeling and fibrosis. Recent research, including ours, shows that eosinophils and macrophages activated by T2 cytokines can have pro-fibrotic but also pro-resolving functions. This highlights the complexity of T2 immunity and its dual role in tissue repair and fibrogenesis. Our thesis aims to decipher these processes by studying the role of eosinophils and T2 macrophages in inflammation resolution and fibrosis development. We will use *in vitro* and murine models of T2 inflammation and analyze biopsies from patients with atopic dermatitis to compare pro-resolving and pro-fibrotic cell populations. This collaborative work within UMR1098 and with the clinical services of CHU Besançon aims to deepen our understanding of T2 immunity and its impact on fibrosis in chronic inflammatory diseases.

Préciser le domaine de compétence dans la liste ci-dessous : Santé, médecine humaine, vétérinaire

Mots clés : type 2 immunity, fibrosis, resolution, eosinophil, M2 macrophage