

TITRE DU PROJET : Ciblage des CELLules DEndritiques pLAsmacytoïdes dans la prise en charge des Spondyloarthrites : projet CE DE LA SpA

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

Directeur de thèse HDR

Nom : VERHOEVEN

Prénom : Frank

Section CNU : 50.01

Grade : MCU-PH

HDR : Date de soutenance 31/11/2022 Discipline : Rhumatologie

Coordonnées:

CHU Besancon 3bvd Fleming 25000 BESANCON

fverhoeven@chu-besancon.fr verhoeven@hotmail.fr

Unité d'appartenance: UMR1098 Right – Université Marie et Louis Pasteur ; EFS ; INSERM ; équipe TAI IT

Directeur : Pr Olivier Adotevi

Codirecteur de thèse:

Nom : Hannani

Prénom : Dalil

Section CNU : 47.03

Grade : Chargé de recherche CNRS

HDR : oui - Date de soutenance 2024. Discipline : Immunologie

Coordonnées :

Bureau 827

Faculté de Médecine de Grenoble- Bâtiment Jean Roget 8^{ème}- Domaine de la Merci
38700 La Tronche

e-mail : dalil.hannani@univ-grenoble-alpes.fr

Unité d'appartenance: TIMC UMR5525 CNRS-UGA, Grenoble

Co-encadrant de thèse:

Nom : Bôle-Richard

Prénom : Elodie

Grade : Ingénieur de Recherche - PhD

HDR : NON

Coordonnées :

Cellule Interface et Maturation en BioProduction

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.

8, rue du Docteur Jean-François-Xavier Girod
25020 Besançon CEDEX
Tel: 33 (0)3 81615615 (poste 5720)
e-mail : elodie.bole-richard.ext@efs.sante.fr

Unité d'appartenance: UMR 1098 Right, équipe TICI, groupe Thérapies cellulaires adoptives, Besançon

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

Ciblage des CELLULES Dendritiques pLAsmacytoïdes dans la prise en charge des Spondyloarthrites : projet CE DE LA SpA

Unités de recherche :
UMR1098 RGHT- Université Marie et Louis Pasteur – EFS - INSERM
8 Rue du Dr Jean-François Xavier Girod,
25020 Besançon Cedex

Directeur de Thèse : Dr Frank Verhoeven
fverhoeven@chu-besancon.fr

1. Situation du sujet de recherche dans la littérature

La spondyloarthrite (SpA) est un des rhumatismes inflammatoires chroniques les plus fréquents en France métropolitaine avec une prévalence de 0,15% pour la spondyloarthrite axiale radiographique (r-axSpA) (ancienne spondylarthrite ankylosante) (1). Ce rhumatisme se caractérise principalement par une atteinte inflammatoire du rachis et des articulations sacro-iliaques (2). Au-delà de l'atteinte axiale, on peut observer une atteinte articulaire périphérique et des atteintes extra-musculo-squelettiques atteignant avec le psoriasis, les uvéites et maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) (3). La voie IL-23/Th17 est essentielle dans l'axSpA et l'IL-17A représente une cytokine centrale dans la physiopathologie de cette maladie (4). Cette cytokine peut être produite par différents types de cellules immunitaires dont le Th17, les mucosal-associated invariant T-cells (MAIT) (5) et les Tissue resident memory T cells (6). Ces cellules sont à cheval entre l'immunité innée et adaptative et d'autres cellules de l'immunité innée pourraient être associées à leur activation comme les polynucléaires neutrophiles ou les macrophages. Néanmoins, d'autres cellules comme les cellules dendritiques plasmacytoïdes (pDC) ont été retrouvées dans les enthèses et pourraient être potentiellement impliquées dans cette activation (7).

Les recommandations de prise en charge de la SpA ont permis de standardiser la prise en charge de nos patients (8). Mais malgré les progrès actuels, un nombre important de

patients restent actifs et sont définis comme complexe à prendre en charge (9-10). Dans cette catégorie de patients, on va considérer un sous-groupe de patient réfractaire aux traitements, c'est-à-dire qui présentent toujours des signes objectifs d'inflammation et ce malgré l'utilisation d'au moins 2 biomédicaments de mode d'action différent (9 -11). En oncologie et dans d'autres rhumatisme inflammatoires tels que le lupus érythémateux disséminé, les sclerodermies ou certaines polyarthrite rhumatoïdes, les traitements par thérapie CAR-T (Chimeric Antigen Receptor T cell) ont permis de prendre en charge ces patients réfractaires et très inflammatoires avec des résultats impressionnants (12). La plupart des CAR T-cells testés à ce jour sont dirigés contre le Lymphocyte B *via* le CD19 (13), mais cette cible ne semble pas la plus pertinente en cas de SpA où l'implication du Lymphocyte B est mineure voire quasi nulle. Néanmoins, le ciblage d'une autre lignée cellulaire par un CAR T-cell représente une option intéressante et parmi ces autres cellules, les pDCs représentent une cible intéressante.

Les pDCs, cellules de l'immunité innée, représentent entre 0.1-0.5% des cellules mononucléées circulantes (14). La particularité de ces cellules est leur très forte capacité de sécrétion d'interféron de type I (IFN-I). Cette cytokine majeure de l'immunité innée est produite *via* la stimulation des TLR7 et 9, récepteurs cytosoliques des pDCs principalement activés par des fragments d'ARN et d'ADN (15-17). Des preuves de plus en plus nombreuses suggèrent que les pDCs sont impliquées dans le développement de pathologies inflammatoires *via* la surproduction d'IFN-I (18). De plus, elles possèdent une fonction de présentation d'antigènes mais aussi une fonction de sécrétion de cytokines pro-inflammatoires (IFN-I, IL-6, IL-12, IL-23, CXCL8, CXCL10, CCL3 et CCL4).

Dans certaines pathologies inflammatoires, les pDCs circulantes sont quantitativement plus faibles chez les patients que chez les donneurs sains, mais infiltrent les tissus lésés et inflammatoires. Nous avons évalué le taux de pDC circulant chez deux de nos patients avec une SpA réfractaire et ces taux étaient également inférieurs (0.05%).

Ainsi, les pDCs présentent une forte capacité d'infiltration tissulaire (16,19–24).

De manière intéressante nous avons réalisé une évaluation de l'infiltration synoviale de pDCs dans le modèle SKG, modèle murin de SpA. Il apparaît que la proportion de pDCs était franchement augmentée au niveau synovial chez les souris arthritiques, alors même qu'elles étaient quasi absentes dans les ganglions poplités mettant en évidence ce fort pouvoir d'infiltration tissulaire des pDCs. De plus, chez un de nos patients nous avons évalué la quantité de PDC dans le liquide synovial et il y avait 4 fois plus de pDC dans le liquide synovial que dans le sang périphérique renforçant l'hypothèse de l'infiltration des tissus inflammatoires par le pDCs.

Cette thèse sera l'occasion de réaliser 3 grands objectifs :

1. Caractériser la dynamique d'infiltration tissulaire des pDC en cytométrie de flux, au cours du développement de l'arthrite dans un modèle murin de SpA, le modèle SKG et d'évaluer l'effet de l'inhibition de l'interferon de type I sur les dynamiques cellulaires.
2. Déterminer les interactions fonctionnelles entre pDC et lymphocytes pro-inflammatoires (MAIT/Th17) avec des cocultures de pDC et de MAIT et/ou de Th17.
3. Évaluer une stratégie de déplétion ciblée in vitro de pDC synoviaux par CAR-T cells anti CD123 générés chez des patients réfractaires aux traitements ciblés identifiés via la cohorte locale, la cohorte MISTIC.

2. Financement du projet

Dans le cadre de ce projet, une demande de financement a été faite auprès du PEPR Transcend et une labellisation « dans la trajectoire du PEPR » a été décernée. Une demande de bourse FRM a été déposée dans ce sens avec l'appui de la labellisation.

De plus, une demande de bourse de 20 000 euros est en cours d'évaluation auprès de la société française de rhumatologie.

Enfin, ce projet entre dans le cadre de la nouvelle chaire thématique portée par le Dr Verhoeven, la chaire Trinity, évaluant la mémoire immunitaire innée dans les pDC sont à l'interface. Des démarches de financements auprès d'industriels dans le cadre du mécénat sont en cours.

3 . connaissances et compétences requises

Diplômé en master Immunologie de préférence

Expérience en Immunologie et Biologie Cellulaire

Compétences, aptitudes pour les analyses bioinformatiques / Biostatistiques

Réalisation d'expérimentation animale => formation souhaitée mais possibilité de la réaliser au début de

Résumé en français et anglais

Version française :

La spondyloarthrite (SpA) est un rhumatisme inflammatoire chronique fréquent caractérisé par une atteinte du rachis et des articulations sacro-iliaques, pouvant s'accompagner d'atteintes périphériques et extra-articulaires (psoriasis, uvéites, MICI). L'axe IL-23/Th17 joue un rôle fondamental dans sa physiopathologie, avec un rôle central l'IL-17A produite par les Th17, les MAIT et les TRM. Si ces cellules adaptatives sont bien étudiées, les mécanismes innés précoces restent mal définis. Les cellules dendritiques plasmacytoïdes (pDC), sécrétant de l'interferon de type I (IFN-I) via les TLR7/9, pourraient contribuer à l'activation de l'axe IL-23/IL-17.

Malgré les progrès thérapeutiques, certains patients demeurent réfractaires, avec une inflammation résiduelle malgré l'utilisation de plusieurs biomédicaments. Les thérapies CAR-T ont montré des résultats spectaculaires en oncologie et dans certaines maladies auto-immunes via le ciblage des lymphocytes B. Dans la SpA, l'implication des lymphocytes B est limitée, rendant pertinent le ciblage d'autres populations, comme les pDC.

Les pDC représentent 0,1 à 0,5 % des cellules mononucléées circulantes et sécrètent de l'IFN-I et de cytokines pro-inflammatoires. Des données préliminaires montrent une diminution des pDC circulantes au profit d'une augmentation synoviale chez des patients SpA réfractaires, suggérant une infiltration tissulaire. Ces données sont retrouvées dans le domaine murin SKG.

Ce projet de thèse vise à : (1) caractériser la dynamique d'infiltration des pDC dans le modèle SKG et l'impact du blocage de l'IFN-I ; (2) étudier les interactions fonctionnelles entre pDC et lymphocytes MAIT/Th17 ; (3) évaluer une stratégie de déplétion ciblée in vitro des pDC synoviales par CAR-T anti-CD123 chez des patients réfractaires.

Version anglaise:

Spondyloarthritis (SpA) is a common chronic inflammatory rheumatic disease characterized by involvement of the spine and sacroiliac joints, and may be associated with peripheral and extra-articular manifestations such as psoriasis, uveitis, and inflammatory bowel disease. The IL-23/Th17 axis plays a fundamental role in its pathophysiology, with IL-17A acting as a central cytokine produced by Th17 cells, mucosal-associated invariant T cells, and tissue-resident memory T cells. While these adaptive immune cells have been extensively studied, early innate immune mechanisms remain poorly defined. Plasmacytoid dendritic cells (pDCs), which secrete type I interferon (IFN-I) through TLR7/9 signaling, may contribute to activation of the IL-23/IL-17 axis.

Despite therapeutic advances, some patients remain refractory, with persistent inflammation despite the use of multiple biologic agents. CAR-T cell therapies have shown remarkable results in oncology and in certain autoimmune diseases through B-cell targeting. In SpA, however, B-cell involvement appears limited, making it relevant to target other cell populations such as pDCs.

pDCs account for 0.1–0.5% of circulating mononuclear cells and secrete IFN-I and pro-inflammatory cytokines. Preliminary data show reduced circulating pDC levels alongside increased synovial pDC proportions in refractory SpA patients, suggesting tissue infiltration. Similar findings have been observed in the murine SKG model.

This PhD project aims to: (1) characterize the dynamics of pDC infiltration in the SKG model and assess the impact of IFN-I blockade; (2) investigate functional interactions between pDCs and MAIT/Th17 lymphocytes; and (3) evaluate an in vitro targeted depletion strategy of synovial pDCs using anti-CD123 CAR-T cells in refractory patients.

Préciser le domaine de compétence dans la liste ci-dessous :

- Santé, médecine humaine, vétérinaire

Indiquez quelques mots clés concernant votre sujet) :

Spondyloarthritis, Modèle murin, immunité innée, thérapie cellulaire, cellule dendritiques plasmacytoïdes.