



université PARIS-SACLAY

## «UNE APPROCHE DE MODÉLISATION DE BIOLOGIE DES SYSTÈMES POUR LA SPONDYLOARTHRITE» PAR MONSIEUR EMMANUEL CHAPLAIS

**Discipline : Génétique humaine Laboratoire : INSERM U1173 Equipe inflammation chronique et système immunitaire**

### **Résumé**

La Spondyloarthrite (SpA) est un rhumatisme inflammatoire chronique fréquent, avec une prévalence de 0,43 % en France. Elle consiste en une atteinte prédominante du squelette axial, mais aussi des articulations périphériques, et peut conduire à une immobilité du rachis et des articulations sacro-iliaques. Des atteintes extra-articulaires sont fréquentes, telles qu'une uvéite, un psoriasis ou une maladie inflammatoire chronique de l'intestin. Les traitements actuels ne sont que symptomatiques, ciblant principalement les manifestations inflammatoires. L'étiologie de la SpA est multifactorielle avec une composante génétique dominée par l'association forte et bien connue avec l'allèle HLA-B27. Cependant, ce facteur génétique n'est clairement pas suffisant pour induire le développement de la maladie. L'objectif de ce projet de thèse était donc d'identifier d'autres facteurs génétiques à l'origine du développement de la SpA.

Mon travail a porté sur l'analyse de deux jeux de données complémentaires, dans une perspective de biologie des systèmes. Dans une première partie, j'ai conduit une analyse de liaison dans 210 familles atteintes de la maladie représentant 1310 personnes génotypées avec des puces Affymetrix 250k. Une nouvelle région significativement liée à la SpA a été détectée en 13q13, avec un intervalle de 1,3 Mb défini par des haplotypes recombinants chez les patients. Cette région est en cours de séquençage pour identifier les variants causaux.

Ensuite, une analyse transcriptomique des cellules dendritiques dérivées des monocytes de 23 patients HLA-B27+, 23 témoins sains HLA-B27+ et 21 témoins sains HLA-B27-, et stimulées ou non par du LPS, a tenté de distinguer les gènes dont l'expression est modifiée par la maladie de ceux influencés par l'allèle HLA-B27 seul. L'annotation fonctionnelle et une analyse par réseau de gènes ont mis en évidence l'inhibition chez les patients des étapes précoces de la biosynthèse du cholestérol. La validation expérimentale par qPCR et par analyse de profils lipidiques est en cours dans le laboratoire. Pour conduire ces analyses de réseaux, j'ai développé un package R, stringgaussnet, permettant de combiner simplement des réseaux de gènes sémantiques et gaussiens et de les visualiser dans Cytoscape.

## **Abstract**

Spondyloarthritis is a frequent chronic inflammatory rheumatism, with a prevalence of 0.43 % in France. This disease presents axial skeleton injuries, but also on peripheral joints, and can result in a total spinal and sacro-iliac motility loss. Extra-articular features including uveitis, psoriasis and inflammatory bowel disease are frequent. Current SpA treatments are only symptomatic, relieving inflammatory symptoms. SpA etiology is largely multifactorial with a genetic component dominated by the long-known strong association with the HLA-B27 allele. This allele, however, is not sufficient for the disease to occur. This thesis project objective was then to identify other genetic factors in the origin of SpA.

My work was mainly divided in two complementary data analyses, in a way to get a systems biology approach. The first one consisted in proceeding linking analyses on data from Affymetrix genotyping chips gathered from DNA of 1310 people grouped in 210 families. This study allowed notably to detect a new significantly linked region to SpA : 13q13, with an interval of 1.3 Mb. This part of genome is currently being sequenced to allow a better causal SNP identification.

Secondly, an Affymetrix HumanGene 1.0 st transcriptomic chips analysis was performed

on MD-DCs extracted from 68 people, stimulated or not by LPS during 6 or 24 hours. This cohort was grouped between 23 patients HLA-B27+, 23 healthy controls HLA-B27+ and 21 healthy controls HLA-B27-. I could notice that HLA-B27 allele is fairly enough to considerably affect cell transcriptomic profiles, which encourages to include HLA-B27+ healthy controls. Otherwise, a gene network analysis allowed me to highlight on an inhibition of early steps of cholesterol biosynthesis. Validations by qPCR and lipid profiles are currently done in the laboratory. Finally, I published an R package, stringaussnetnn allowing to simply create semantic and gaussian gene networks, and then to import those into Cytoscape.

## INFORMATIONS COMPLÉMENTAIRES

**Monsieur Philippe BROET**, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, Hôpital Paul Brousse, Villejuif – Rapporteur

**Madame Valentina BOEVA**, Ingénieur de Recherche 2ème classe - HDR, Institut Curie, Paris – Rapporteur

**Monsieur Henri-Jean GARCHON**, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, Université de Versailles St Quentin-en-Y. - Directeur de thèse

**Monsieur Christophe AMBROISE**, Professeur des Universités, Université d'Evry Val d'Essonne - Examineur

**Contact :** DREDVal - Service FED : [theses@uvsq.fr](mailto:theses@uvsq.fr)