

« MODULATION DE LA BALANCE TH17 /TREG PAR LIL-27 ET ICOS DANS UN MODÈLE ANIMAL DE SPONDYLOARTHRITE » PAR QUENTIN JOUHAULT

Discipline : sciences de la vie et de la santé, Laboratoire : Infection et Inflammation chronique - 2IC

Résumé

La spondyloarthrite (SpA) est un rhumatisme inflammatoire chronique fréquent avec une prévalence de 0,43% en France, fortement associée à HLA-B27. À l'heure actuelle, il n'existe aucun traitement curatif et les mécanismes physiopathologiques impliqués restent méconnus. Afin de mieux comprendre les mécanismes immunologiques impliqués dans le développement de la SpA, nous avons étudié deux populations cellulaires clé, les cellules dendritiques (DC) et les lymphocytes T (LT) CD4+, chez le rat transgénique pour le HLA-B27 et la 2 microglobuline humaine (rat B27) qui développe spontanément tous les symptômes de la SpA. Il a été démontré que l'accumulation de lymphocytes T helper producteurs d'interleukine 17 (IL-17) pathogénique (lymphocyte Th17), et plusieurs défauts fonctionnels des cellules dendritiques (DCs) sont corrélés avec le développement de la SpA chez les rats B27. Nous nous sommes tout d'abord intéressés aux lymphocytes T régulateurs (Treg), dont le rôle est d'empêcher l'établissement d'une réponse immune pathogène pour l'hôte, chez le rat B27. Nous avons découvert que les Treg de rats B27 présentent un phénotype pro-inflammatoire (surexpression d'IL-17 et sous-expression d'IL-10 anti-inflammatoire), lié à la surexpression de la molécule ICOS. De plus, la sévérité des signes cliniques chez les rats B27 n'exprimant pas ICOS (rats B27 ICOS KO) est diminuée comparé aux animaux HLA-B27 sauvages. Cette protection

partielle est corrélée à une réduction de la proportion de lymphocytes Th17. Ces résultats mettent en lumière le rôle majeur d'ICOS dans la physiopathologie de la SpA du rat. La deuxième partie de ce travail s'est concentrée sur les conséquences de la sous-expression d'IL-27 par les DC de rats B27, cytokine connue pour inhiber le développement des Th17. Nous avons observé que l'addition d'IL-27 exogène permet de diminuer la production d'IL-17 et d'augmenter la synthèse d'IL-10 anti-inflammatoire par les LT différenciés (T effecteurs et Treg) et les LT naïfs de rats B27 différenciés *in vitro*. De façon intéressante, l'IL-27 réduit également la synthèse d'IL-17 par les LT CD4+ circulants de patients atteints de SpA. Ces travaux démontrent pour la première fois le rôle clé de l'IL-27 et d'ICOS dans le contrôle de l'inflammation chez le rat B27 et suggèrent fortement que ces deux molécules sont de nouvelles cibles thérapeutiques prometteuses dans la SpA.

Abstract

Spondyloarthritis (SpA) is a frequent chronic rheumatic inflammatory disorder with a prevalence of 0.43% in France and closely associated to HLA-B27. To date, there is no curative treatment and pathophysiological mechanisms involved in this pathology remain elusive. To better understand these mechanisms, we studied two crucial cell populations, dendritic cells (DC) and CD4+ T cells in rats transgenic for HLA-B27 and human 2 microglobulin (B27 rats) which spontaneously develop a phenotype closely resembling human spondyloarthritis. Previous studies demonstrated that accumulation of pathogenic IL-17 producing T cells (Th17 cells) and several function defects of DCs are correlated with SpA development in B27 rats. First, we focused on regulatory T cells, whose role is to prevent the establishment of pathogenic immune responses. We discovered that Treg from B27 rats have a pro-inflammatory phenotype. They overexpress IL-17 and underexpress anti-inflammatory IL-10, linked to ICOS overexpression. Furthermore, B27 rats knock-out for ICOS (B27 ICOS KO rats) have reduced severity of clinical symptoms compared to B27 ICOS WT rats. This protective effect is correlated with a reduced proportion of Th17 cells. These results highlight the crucial role of ICOS in rat SpA physiopathology. In the second part of this work we studied the consequences of IL-27 underexpression by B27 DC, a cytokine known to inhibit Th17 development. Addition of exogenous IL-27 reduces IL-17 and increases IL-10 productions by differentiated T cells (Teff and Treg) and by naive T cells polarized *in vitro*. Interestingly, IL-27 also reduces IL-17 production by circulating CD4+ T cells isolated from blood of SpA patients. This work demonstrate for the first time the key role of IL-27 and ICOS in the control of inflammation in B27 rats and highly suggest that these molecules may be new promising therapeutic targets in SpA.

INFORMATIONS COMPLÉMENTAIRES

Gilles CHIOCCHIA, DR1, Université de Versailles-Saint-Quentin-en-Yvelines, FRANCE
- Directeur de these

Géraldine FALGARONE, Professeure des universités, Université Paris 13, FRANCE -
Rapporteur

Jean ROUDIER, Professeur des universités, Université Aix Marseille, FRANCE -
Rapporteur

Giuseppina CALIGIURI, Professeure des universités, Université Paris Diderot, -
Examineur

Pierre BOBE, Professeur, Université Paris Sud, FRANCE - Examineur

Ulrich MEINZER, Docteur, Université Paris Diderot, FRANCE - Examineur

Contact : DSR - Service SFED : theses@uvsq.fr