

Avis de Soutenance

Madame Sarah HUOT-MARCHAND

Biologie

Soutiendra publiquement ses travaux de thèse intitulés

Sujet 1 : Étude du rôle du récepteur NLRP3 et des la Gasdermine D dans l'inflammation pulmonaire induite par une exposition à la fumée de cigarette. Sujet 2 : Étude du rôle du récepteur NLRP6 et des la Gasdermine D dans l'inflammation pulmonaire induite par une exposition chronique à l'ozone.

dirigés par Madame Isabelle COUILLIN

Ecole doctorale : Santé, Sciences Biologiques et Chimie du Vivant - SSBCV

Unité de recherche : INEM - Immunologie et Neurogénétique Expérimentales et Moléculaires

Soutenance prévue le **vendredi 03 février 2023** à 13h30

Lieu : CNRS 3 Av de la Recherche scientifique 45100 Orléans

Salle : Charles Sadron

Composition du jury proposé

Mme Isabelle COUILLIN	UMR7355 INEM, CNRS Université d'Orléans	Directrice de thèse
Mme Sylvie GAZZERI	Institut for Advanced Biology IAB Grenoble	Examinatrice
M. Benoît BRIARD	Centre d'étude des pathologies respiratoires UMR1100 Tours	Examineur
M. Etienne MEUNIER	Chercheur CNRS, IPBS Université de Toulouse	Rapporteur
M. François HUAUX	L'Université catholique de Louvain	Rapporteur
M. Benoît BRIARD	Centre d'étude des pathologies respiratoires UMR1100 Tours	Invité
Mme Sylvie GAZZERI	Institut for Advanced Biology IAB Grenoble	Invitée

Mots-clés : Inflammation pulmonaire, NLRP3, NLRP6, Gasdermine D, Fumée de cigarette, Ozone

Résumé :

La bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) est aujourd'hui au 3ème rang des maladies mortelles dans le monde. Principalement due à la consommation de tabac, elle peut être exacerbée par des infections virales, bactériennes, fongiques ou par des polluants comme l'ozone. Aujourd'hui, la pollution par l'ozone devient un problème de santé publique majeur, exacerbant bon nombre de pathologies pulmonaires préexistantes, et pourrait en être à l'origine dans un futur proche. Etudier les effets de la cigarette ainsi que ceux de l'ozone, les mécanismes inflammatoires qui régissent les phases précoces de la mise en place de l'inflammation pulmonaire, prend donc tout son sens. Les symptômes que présentent les patients atteints de BPCO sont pris en charge afin d'améliorer leur qualité de vie. En revanche, il n'existe pas de réels traitements. La première partie de mon projet de thèse repose sur l'étude de l'implication du NOD-like receptor family, pyrin domain containing 3 (NLRP3) et de la gasdermine D (GSDMD) dans l'inflammation pulmonaire provoquée par une exposition à la fumée de cigarette (CS) chez la souris, en utilisant un modèle de 6 semaines (modèle sub-chronique) et de 4 jours (modèle aigu). Les résultats de cette étude montrent que l'inflammation pulmonaire induite par la CS est médiée par NLRP3. En effet, les souris déficientes pour NLRP3 (Nlrp3^{-/-}) et les souris sauvages (WT) traitées avec un inhibiteur de NLRP3, MCC950 et exposées à la CS, montrent une diminution de l'inflammation pulmonaire qui se traduit par une diminution du nombre de neutrophiles recrutés dans l'espace bronchoalvéolaire, une baisse d'expression et de sécrétion des cytokines et chimiokines pro-inflammatoires dans les poumons et l'espace bronchoalvéolaire. Par ailleurs, l'activation de la GSDMD après exposition à la CS est dépendante de NLRP3 dans les cellules épithéliales bronchiques et dans les macrophages recrutés au niveau l'espace bronchoalvéolaire. La seconde partie de mes travaux de thèse est axée sur l'étude de l'implication du NOD-like receptor family, pyrin domain containing 6 (NLRP6) et de la GSDMD dans l'inflammation provoquée par une exposition à l'ozone chez la souris, en utilisant un modèle d'exposition de 6 semaines (modèle chronique). Les résultats de ces travaux montrent que l'inflammation pulmonaire induite par l'ozone dépend de l'expression du récepteur NLRP6 au niveau des pneumocytes de type 1 (AT1) ainsi que dans les cellules épithéliales bronchiques et d'une petite partie des macrophages recrutés au niveau de l'espace bronchoalvéolaire. Les souris déficientes pour NLRP6 (Nlrp6^{-/-}) exposées à l'ozone, présentent une importante diminution de l'ensemble des paramètres inflammatoires, ainsi que des paramètres attestant d'un début de fibrose et d'emphysème. Dans cette partie du travail, nous avons démontré que le clivage de la caspase 11 est dépendant de l'expression de NLRP6 dans les AT1 ainsi que dans une population réduite des macrophages alvéolaires. De plus, le clivage de la GSDMD dépend de l'expression de NLRP6 et

de la caspase 11 dans les cellules AT1. Dans les macrophages recrutés au niveau du tissu pulmonaire et au niveau de l'espace bronchoalvéolaire, nous observons une activation de la GSDMD indépendante de NLRP6/caspase 11. Les résultats indiquant que l'expression de NLRP6 au niveau des AT1 orchestre l'inflammation pulmonaire dans ce modèle d'exposition chronique à l'ozone, sont confortés par le phénotype observé chez les souris déficientes pour NLRP6 au niveau des AT1 (Nlrp6^{flox/flox} X AcidCre^{+/+}) puisqu'elles montrent une diminution de l'inflammation après exposition à l'ozone par rapport à leur contrôle relatif (Nlrp6^{flox/flox} X Acide^{+/+}). L'ensemble des résultats obtenus au cours de cette thèse, montre l'implication des récepteurs NLRP3 et NLRP6 ainsi que de la GSDMD, dans la mise en place de l'inflammation pulmonaire provoquée par d'exposition à la CS ou à l'ozone.