

FICHE SUJET DE THESE

Sujet N° (à remplir par l'ED) :	FINANCEMENT : <input checked="" type="checkbox"/> Demandé <input type="checkbox"/> Acquis	Origine du financement : CDE
Titre de la thèse : Etude de l'innervation épidermique et du récepteur TRPV1 dans le psoriasis		3 mots-clés : Psoriasis Innervation cutanée TRPV1
Unité/équipe encadrante : EA4685 LIEN		
Directeur de thèse : Nicolas Lebonvallet		N° de tél : 02 98 01 81 21 Mail : nicolas.lebonvallet@univ-brest.fr
<p><u>Contexte socioéconomique et scientifique (env. 10 lignes) :</u> Le maintien de l'homéostasie cutanée repose sur un équilibre d'interactions finement régulées entre ses différents composants. Le système nerveux périphérique contribue fortement à cet équilibre. La dérégulation de ces interactions contribue à la pathogenèse de maladies cutanées inflammatoires telles que le psoriasis qui touche 1 à 3 % de la population française. Bien que des progrès substantiels aient été réalisés pour élucider le rôle de l'inflammation d'origine immunitaire dans le psoriasis, la régulation de l'inflammation par les nerfs périphériques a été peu étudiée et demeure mal comprise. Largement exprimé dans les terminaisons nerveuses sensorielles de la peau, le transmembrane receptor potential vanilloïde-1 (TRPV1), canal cationique non sélectif, joue un rôle prépondérant dans la sensation de douleur et majeur dans l'inflammation, principalement via la libération locale de plusieurs neuropeptides. Bien que les mécanismes par lesquels les médiateurs inflammatoires sensibilisant TRPV1 dans les tissus aient reçu une attention considérable, le rôle de TRPV1 dans le psoriasis a rarement été abordé. Des études ont rapporté que l'ablation des neurones sensoriels exprimant TRPV1 réduisait l'inflammation cutanée associée au psoriasis démontrant que ces neurones contribuent à l'inflammation dans le psoriasis. Mais l'expression de TRPV1 n'est pas limitée aux cellules neuronales. TRPV1 est également exprimé dans les kératinocytes épidermiques et les micro vaisseaux cutanés au niveau des cellules endothéliales. Actuellement le rôle du TRPV1 dans les cellules endothéliales des vaisseaux cutanés ou dans les kératinocytes de l'épiderme n'est pas décrit dans l'inflammation associée au psoriasis.</p>		
<p><u>Hypothèses et questions posées (env. 8 lignes) :</u> Nous émettons l'hypothèse qu'en plus de la participation du système nerveux et du TRPV1 neuronal, le TRPV1 exprimé par les cellules non neuronales pourrait être impliqué dans le processus inflammatoire du psoriasis. Ainsi plusieurs questions se posent : 1) L'innervation épidermique et cutanée est-elle modifiée dans l'état psoriasique ? 2) Le système neuronal participe-t-il (et si oui comment) à la régulation du psoriasis ? 3) L'expression de TRPV1 est-elle régulée dans des conditions normales et psoriasiques (à la fois <i>in vivo</i> et <i>in vitro</i>, au niveau tissulaire et cellulaire) ? 4) L'activation de TRPV1 module-t-elle, au travers sa sensibilisation, la réponse inflammatoire <i>in vitro</i> ? 5) Le TRPV1 kératinocytaire, neuronal, ou endothélial est-il nécessaire au développement du psoriasis ?</p>		
<p><u>Grandes étapes de la thèse (env. 12 lignes) :</u> La thèse sera découpée en plusieurs grands axes et nécessitera l'utilisation de plusieurs modèles <i>in vitro</i> et <i>in vivo</i>. Axe 1 : Caractérisation de l'innervation et de l'expression de TRPV1 dans la peau normale et psoriasique. Les caractéristiques de l'innervation épidermique (structure, nombre de fibres, contacts synaptiques) ainsi que l'expression du TRPV1 dans les 3 types cellulaires d'intérêt (kératinocytes, neurones, cellules endothéliales) seront analysées par étude immunohistochimique de biopsies cutanées obtenues à partir d'un modèle de souris mimant le psoriasis (utilisation de l'imiquimod qui induit un phénotype de psoriasis) et réalisées sur des patients atteints de psoriasis. Ces résultats seront complétés par une analyse de l'expression des transcrits <i>in situ</i> (RNAscope sur coupes tissulaires) et global (qPCR sur échantillons entiers) de TRPV1 et de marqueurs neuronaux dans les peaux de patients, de souris ainsi que dans des neurones sensoriels de souris traitées et contrôles. Axe 2 : Participation à l'inflammation associée au psoriasis de TRPV1 exprimé par les neurones, les kératinocytes et les cellules endothéliales Axe 2a Une première approche sera réalisée au travers l'étude de la sensibilisation de TRPV1 sur des cultures de cellules neuronales, kératinocytaires et endothéliales humaines ainsi qu'un modèle d'explant réinnervé soumis à un cocktail de cytokines induisant un « phénotype de psoriasis » <i>in vitro</i>. En pratique les cellules seront soumises au cocktail en présence ou en absence de capsaïcine, un agoniste de TRPV1 puis la modulation d'expression des cytokines pro-inflammatoires marqueurs du psoriasis sera analysée. Axe 2b La deuxième approche consistera à réaliser le même type d'expérience mais l'agoniste de TRPV1 sera remplacé par des antagonistes afin de mettre en évidence la participation de TRPV1 dans la production de cytokines pro-inflammatoires induite par le cocktail. Cette approche sera complétée par l'analyse histologique du phénotype psoriasique sur des peaux (déjà obtenues et conservées au laboratoire) de souris KO TRPV1 et KO tissu spécifique (en cours de production) avec ou sans Imiquimod (peau, neurones sensoriels, endothélium).</p>		
<p><u>Compétences scientifiques et techniques requises par le candidat (2 lignes) :</u> Le candidat devra maîtriser la culture cellulaire, l'histologie, les techniques classiques de biologie moléculaire et de biochimie. De très bonnes connaissances sur le tissu cutané humain et animal sont nécessaires.</p>		
<p><u>3 publications de l'équipe d'accueil relatives au domaine (5 dernières années) :</u> Keratinocytes Communicate with Sensory Neurons via Synaptic-like Contact Talaqas M, Lebonvallet N, Leschiera R, Sinquin G, Elies P, Haftek M, Pennec JP, Ressnikoff D, La Padula V, Le Garrec R, L'herondelle K, Mignen O, Le Pottier L, Kerfant N, Reux A, Marcorelles P, Misery L. Ann Neurol. (IF9.03) 2020 Major role for TRPV1 and InsP3R in PAR-2-elicited inflammatory mediator production in differentiated human keratinocytes Gouin O, L'Héronnelle K, Buscaglia P, Le Gall-Ianotto C, Philippe R, Le Goux N, Mignen O, Buhe V, Leschiera R, Sakka M, Kerfant N, Carré J-L, L</p>		

Lefeuvre L, Lebonvallet N*, Misery L*.

J Invest Dermatol. 2018 Feb 16.

TRPV1 and TRPA1 in cutaneous neurogenic and chronic inflammation: pro-inflammatory response induced by their activation and their sensitization.

Gouin O, L'Herondelle K, Lebonvallet N, Le Gall-Ianotto C, Sakka M, Buhé V, Plée-Gautier E, Carré JL, Lefeuvre L, Misery L, Le Garrec R. Protein Cell. 2017 Mar 31

Collaborations nationales et internationales :

Ce travail s'intègre dans un projet financé par l'ANR AAPG 2019, obtenu par Nicolas Lebonvallet en 2019. Les collaborations principales sont nationales avec le LBTI Lyon (Béregère Fromy, DR CNRS et directrice du laboratoire), et le LITEC Poitiers (Jean-Claude Lecron, Professeur)