



Université Claude Bernard



DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **13 juin 2017**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Yvan JAMILLOUX**

Titre de la thèse : *Les inflammasomes : de la régulation aux maladies auto-inflammatoires.*



RÉSUMÉ DE THÈSE :

Les inflammasomes sont des complexes protéiques intracellulaires qui ont un rôle majeur dans l'immunité innée. Leur activation conduit à la mort de la cellule dans un contexte hyperinflammatoire. Compte-tenu des effets potentiellement délétères, tissulaires et systémiques, les inflammasomes sont strictement régulés. A l'heure actuelle, la compréhension des mécanismes conduisant à leur activation et leur régulation reste partielle.

Dans une première partie de cette thèse, nous avons utilisé une technique de biotinylation proximale (BioID) pour identifier les protéines interagissant avec l'inflammasome. Nous avons identifié 111 protéines dont la relation étroite avec l'inflammasome était vraisemblable. Parmi ces 111 protéines, 25% avaient d'ailleurs déjà été décrites comme des protéines interagissant avec le complexe. L'identification d'un adaptateur majeur de l'autophagie, p62/sequestosome-1 (p62), nous a conduit à focaliser notre attention sur son rôle dans la régulation de l'inflammasome. Nous avons d'abord démontré que l'interaction entre p62 et l'inflammasome existait, sur le plan biochimique. Par la suite, nous avons prouvé que p62 était un substrat du complexe et que l'activation de ce dernier entraînait le clivage de p62 au niveau d'un résidu aspartique en position 329. Enfin, nous avons caractérisé les conséquences fonctionnelles de ce clivage, en montrant que les fragments protéiques générés entraînaient une régulation positive ou négative du complexe. Nous avons alors émis l'hypothèse que p62 pourrait réguler l'inflammasome de manière différente selon le signal activateur.

Dans une seconde partie, translationnelle, nous nous sommes intéressés aux conséquences des mutations dans la séquence de gènes codant les constituants de l'inflammasome ou des protéines régulatrices du complexe. Celles-ci sont à l'origine des maladies auto-inflammatoires monogéniques. Ces maladies sont caractérisées par des épisodes récurrents de fièvre associés variablement à d'autres symptômes systémiques. La plus fréquente est la fièvre méditerranéenne familiale (FMF), avec

une prévalence estimée entre 1 et 5 pour 10 000 habitants en France. Les mutations du gène MEFV, codant la pyrine, sont à l'origine de la FMF. La pyrine peut induire la formation d'un inflammasome spécifique. Récemment, le mécanisme d'activation de l'inflammasome pyrine a été mieux caractérisé : certaines toxines (comme la toxine B du *Clostridium difficile*, TcdB) induisent l'activation de l'inflammasome pyrine. Nous avons utilisé ces nouvelles connaissances afin d'explorer les conséquences de l'activation de l'inflammasome pyrine par la TcdB dans les monocytes des patients atteints de FMF, comparés aux monocytes de donneurs sains. Nos résultats indiquent que ces mutations induisent un abaissement du seuil d'activation de l'inflammasome pyrine. Par ailleurs, les corrélations génotype/phénotype indiquent qu'il existe un effet de dosage génétique, en lien avec le nombre d'allèles mutés. Ces résultats ouvrent de nouvelles perspectives pour les patients atteints de FMF, tant dans la compréhension de la physiopathologie que dans la possibilité de mise au point de tests fonctionnels pour le diagnostic de la maladie.