



HABILITATION A DIRIGER DES RECHERCHES

Date de la soutenance : **1^{er} octobre 2021**

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

Titre de la thèse : « *Etude de la régulation de l'inflammasome pyrine : implications pour les patients atteints de pyrinopathies* »

Résumé



Les inflammasomes sont des complexes de l'immunité innée qui, en réponse à la détection de motifs microbiens ou de signaux de danger, activent la caspase-1, déclenchant l'activation et la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires (interleukine-1 β et -18) ainsi qu'une mort cellulaire hyperinflammatoire appelée pyroptose.

L'inflammasome pyrine, dont le gène codant est *MEFV*, détecte l'inhibition des GTPases RhoA par les toxines de bactéries comme *Clostridiodes difficile* ou *Yersinia pestis*.

Des mutations de *MEFV* sont à l'origine de la fièvre méditerranéenne familiale (FMF). Toutefois, les mécanismes précis de la régulation et de l'activation de l'inflammasome pyrine restent à élucider. Nos travaux fondamentaux sont centrés sur le décryptage de cette régulation et servent de base au développement de tests diagnostiques. Nous présentons, dans ce mémoire, les travaux ayant permis de montrer que les mutations clairement responsables de la FMF entraînent la diminution du seuil d'activation de l'inflammasome pyrine (Jamilloux et al., *Rheumatology*, 2018). De plus, nous avons confirmé l'effet de dosage génétique, évoqué par d'autres auteurs, en montrant que les réponses fonctionnelles des malades porteurs de mutations bi-alléliques sont plus fortes que celles des malades ayant des mutations mono-alléliques. Ces constatations renforcent l'hypothèse d'un avantage sélectif conféré par les mutations de *MEFV*, notamment vis-à-vis des antiques épidémies de pestes, expliquant leur persistance dans le génome humain, avec des disparités ethno-géographiques significatives.

Nous avons montré également que l'activation de l'inflammasome pyrine est consécutive à la survenue de deux signaux : un premier signal de déphosphorylation de la pyrine, et un second signal, en aval, de nature inconnue. Ce deuxième signal est dépendant de la dynamique du cytosquelette des microtubules et de l'intégrité du domaine B30.2 de la pyrine. Chez les patients atteints de FMF, ce deuxième signal n'est pas nécessaire, du fait de la perte d'intégrité du domaine B30.2 (codé par l'exon 10 de *MEFV*, où se concentrent les mutations pathogènes de la FMF) (Magnotti et al, *EMBO Mol Med*, 2019).

L'identification de ces mécanismes a permis de jeter les bases d'un test diagnostique fonctionnel qui permet de discriminer les patients atteints de FMF des sujets sains avec de bonnes valeurs prédictives (Magnotti et al., *Ann Rheum Dis*, 2021). Ce test, dont le développement est à poursuivre, pourrait ainsi permettre d'identifier rapidement les malades afin de leur proposer au plus tôt un traitement et diminuer l'errance diagnostique fréquente dans la FMF.

Nos perspectives sont multiples. Outre le développement des tests diagnostiques, nos projets se concentrent sur la recherche d'activateurs endogènes de l'inflammasome pyrine, le décryptage du signal 2 et des ses connexions avec le signal 1. Par ailleurs, les outils dont nous disposons désormais ouvrent la voie à l'analyse systématique des nombreux variants de MEFV, avec pour but la caractérisation pronostique de leur pathogénicité.

Mots-clés : pyrine ; fièvre méditerranéenne familiale ; inflammasome ; interleukine-1 ; auto-inflammation