

De la médecine de précision  
à l'optimisation du parcours de soins  
pour une expérience patient améliorée

Thématique 1 Pathologies inflammatoires

## PROJET **Dérégulation des voies de mort cellulaire par MET, cible moléculaire de l'inflammation chronique**



PORTEUR DU PROJET :

**Pr Géraldine Falgarone**

Professeur de Rhumatologie

Unité de Médecine Ambulatoire, Hôpital Avicenne HUPSSD AP-HP

INSERM UMR\_S 942, Université Sorbonne Paris Cité et Université Sorbonne Paris Nord

Faculté de Médecine SMBH, Bobigny

Membre bénévole de l'Association Robert Debré pour la Recherche Médicale : ARDRM

### CONTEXTE

Les maladies auto-immunes chroniques et cancers, dont les incidences augmentent avec l'âge, sont étroitement liés : pour preuves, les maladies auto-immunes augmentent le risque de cancers, tandis que certains médicaments d'immunothérapie utilisés en oncologie entraînent des effets indésirables imitant les symptômes des maladies auto-immunes classiques. En cause, des mécanismes physiopathologiques communs parmi lesquels l'inflammation chronique. Celle-ci semble en partie liée à la dérégulation des voies de mort cellulaire, mais son rôle exact mérite d'être précisé.

### ENJEU

L'enjeu principal de ce projet est de comprendre le rôle de la dérégulation des voies de mort cellulaire par une mutation du gène de la protéine kinase MET dans le passage de l'auto-réactivité commune vers une maladie auto-immune sévère, en s'appuyant sur un nouveau modèle génétique de polyarthrite rhumatoïde et de maladie de Sjögren.

### VOIE DE RECHERCHE

Dans cette étude, les chercheurs vont s'attacher à :

- Identifier des anomalies génétiques (et plus particulièrement le rôle d'une mutation du gène MET) et des facteurs environnementaux nécessaires au passage d'une auto-réactivité à une auto-immunité, chez des souris transgéniques produites à cet effet ;
- Étudier l'impact de cette dérégulation sur les cellules immunitaires, en particulier les cellules dendritiques ;
- Étudier les réponses inflammatoires et auto-immunes en quantifiant, dans les sérums, la production de molécules associées à la mort nécrotique des cellules, ainsi que la réponse inflammatoire associée ;
- Examiner la possibilité d'une auto-immunité liée aux voies de mort cellulaire du fait d'une mauvaise éducation des cellules productrices auto-anticorps dans la moelle osseuse et dans la rate ;
- Rechercher des marqueurs spécifiques de sévérité de la polyarthrite rhumatoïde en évaluant des profils de glycosylation des autoanticorps (ACPA) produits par les différentes souris transgéniques.

### LE PROJET

Partant de l'hypothèse selon laquelle une modification des voies de mort cellulaire pourrait induire une inflammation chronique favorisant l'auto-immunité, l'équipe du Pr Falgarone propose d'utiliser ses modèles murins d'inflammation spontanée associée à la maladie de Goujerot-Sjögren et à la polyarthrite rhumatoïde pour étudier les processus physiopathologiques favorisant l'émergence de maladies auto-immunes sévères à expression articulaire.

### PERSPECTIVES

Élucider les mécanismes conduisant à l'auto-immunité pourrait aider à mieux comprendre les maladies auto-immunes inflammatoires, en particulier la polyarthrite rhumatoïde, et permettrait d'identifier de nouvelles cibles thérapeutiques afin de mettre au point des traitements ciblés.

Ceux-ci consisteraient à moduler les voies de mort cellulaire pour éviter ou atténuer le développement de la maladie. Leur application pourrait s'étendre aux cancers.