

Sujet de thèse / Thesis subject

Les myopathies nécrosantes auto-immunes (MNAI) sont des myopathies acquises graves caractérisées par une nécrose myocytaire et une inflammation d'intensité variable¹. Elles sont associées à l'existence d'auto-anticorps (aAcs) dirigés contre la Signal Recognition Particle (SRP) ou la 3-hydroxy-3-méthylglutaryl-coenzyme A réductase (HMGCR) dont nous avons récemment mis en évidence le rôle pathogène via l'activation du complément dans des modèles murins de transfert d'anticorps de patients². In vitro, il a été également démontré que les aAcs inhibaient la fusion des myoblastes. Le traitement des MNAI repose sur les corticostéroïdes, les immunosuppresseurs et les immunoglobulines intraveineuses (IVIg) avec une efficacité inconstante. Le projet de thèse a pour objectifs de : - évaluer le rôle pathogène des autoanticorps anti-SRP et anti-HMGCR sur la régénération musculaire et le mécanisme d'action des IVIg; - évaluer des thérapies ciblant le complément dans un modèle murin humanisé de myopathie nécrosante auto-immune. Des IgG seront purifiées de plasmaphèreses de patients (disponibles au laboratoire) ainsi que de surnageants d'hybridomes obtenus récemment. La nécrose/régénération musculaire sera induite par injection i.m. de cardiotoxine sous analgésie. L'effet délétère de l'injection des aAc (anti-SRP+ ou anti-HMGCR+) et l'effet bénéfique des IVIg sur la nécrose/régénération seront quantifiés (force musculaire, histologie, immunohistologie, Western blot, qRT-PCR...). L'effet thérapeutique d'inhibiteurs du complément (Eculizumab + 1 molécule en développement) sera évalué après transfert d'IgG de patients + complément humain chez des souris déficientes en complément. Des résultats préliminaires très encourageants ont été obtenus. Ce programme est financé par deux contrats de recherche (obtenus). Il pourrait déboucher sur des thérapies innovantes des MNAI susceptibles d'application clinique à court terme.

Immune-mediated necrotizing myopathies (IMNM) are severe acquired myopathies characterized by myocyte necrosis and variable levels of inflammation¹. IMNM are associated with autoantibodies (aAbs) directed against Signal Recognition Particle (SRP) or 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase (HMGCR) of which we recently demonstrated the pathogenic role through complement activation in a murine model of antibody transfer from patients². In vitro, it has also been shown that aAbs impair myoblast fusion. Current treatments are based on corticosteroids, immunosuppressants or intravenous immunoglobulin (IVIg) with inconstant efficacy. The objectives of the project are to : - evaluate the pathogenic role of anti-SRP and anti-HMGCR autoantibodies in muscle regeneration and the mechanism of action of IVIg; - evaluate complement-targeting therapies in a humanized mouse model of immune-mediated necrotizing myopathy. IgG will be purified from patients' plasmapheresis (available in the lab) and supernatants of recently obtained hybridomas. Muscle necrosis/regeneration will be induced par i.m. injection of cardiotoxin under analgesia. The deleterious effects of aAb (anti-SRP or anti-HMGCR) and the beneficial effects of IVIg on necrosis/regeneration will be quantified (muscle force, histology, immunohistology, Western blot, RT-qPCR....). The therapeutic effect of complement-targeting therapies (Eculizumab + 1 other molecule under development) will be assessed after transfer of patient's IgG + human complement to complement-deficient mice. Preliminary results are very encouraging. This program will be funded by two research grants (obtained). It could lead to innovative therapies of IMNM in the short term.

Références:

- 1Allenbach Y, Benveniste O, Stenzel W and Boyer O. Nat Rev Rheumatol. 2020;16(12):689-701.
2Bergua C, Chiavelli H, ... Drouot L and Boyer O. Ann Rheum Dis. 2019;78(1):131-139.

Expérience et formation souhaitées / searched skills

Le candidat devra : (1) être titulaire d'un Master 2 d'Université ; (2) avoir réalisé un(des) stage(s) dans un(des) laboratoire(s) d'immunologie ; (3) être familier avec les techniques de biologie moléculaire, cellulaire et histologie: extraction d'acides nucléiques, clonage, PCR, qPCR, purification de protéines, ELISA, immunohistologie, immunofluorescence... (4) avoir des connaissances en immunologie dans les domaines de l'autoimmunité et de l'immunothérapie. Une priorité sera donnée aux candidats ayant déjà une formation à la manipulation de souris.

The candidate should: (1) hold a University Master degree; (2) have laboratory trainings in immunology; (3) be familiar with techniques in molecular and cellular biology and histology: nucleic acid extraction, cloning, PCR, qPCR, protein purification, ELISA, immunohistology, immunofluorescence,... (4) have knowledge in immunology, in particular in the fields of autoimmunity and immunotherapy. A priority will be given to applicants with previous mouse handling training.

Contacts

BOYER Olivier
DROUOT Laurent

olivier.boyer@chu-rouen.fr
laurent.drouot@univ-rouen.fr

02 32 88 45 94
02 34 14 85 50