

Endothélium, Valvulopathies, Insuffisance Cardiaque (EnVI)

Régulation de la Tolérance Immunitaire Cardiaque lors de Myocardite

Regulation of Cardiac Immune Tolerance in Myocarditis (CarTol)

Unité de recherche / Research Unit

INSERM UMR1096

Université de ROUEN

Sujet de thèse / Thesis subject

En Français :

L'inflammation est fortement impliquée dans les maladies cardiovasculaires, dont l'infarctus du myocarde (IDM) et les myocardites. Après lésion myocardique, des auto-antigènes sont libérés, provoquant des réponses auto-immunes (par des lymphocytes T (LT) et *via* la production d'auto-anticorps cardiaques). Nous avons démontré qu'une lymphangiogenèse inadaptée aggrave l'inflammation post-IDM (Henri et al *Circulation* 2016). D'autre part, nous avons découvert que des cellules immunitaires, notamment des lymphocytes T (LT), inhibent la lymphangiogenèse cardiaque (Houssari et al *ATVB* 2020). En revanche, le rôle des lymphatiques dans le maintien de la tolérance cardiaque reste inconnu.

Dans un modèle murin de myocardite auto-immune expérimentale (EAM), différentes populations de LT interviennent dans les phases aiguës vs. chroniques de la maladie. Alors que des traitements avec des cellules T régulateurs (Treg) ont démontré leur efficacité à court terme sur la réponse inflammatoire, l'impact à long-terme sur la réponse immunitaire adaptative, notamment sur la production des auto-anticorps, et sur le remodelage cardiaque menant à l'insuffisance cardiaque reste à définir.

L'objectif du projet est d'évaluer l'interaction entre les lymphatiques cardiaques et différentes sous-populations de LT lors d'une myocardite. Une meilleure compréhension de la régulation cellulaire et moléculaire de la réponse cardiaque auto-immune devrait conduire à l'identification de nouvelles cibles thérapeutiques afin de mieux prévenir l'insuffisance cardiaque. Spécifiquement, les objectifs sont : 1) évaluer l'interaction entre les LT et les lymphatiques cardiaques sur l'apparition de la réponse auto-immune (LT et auto-anticorps) dans le modèle EAM ; 2) évaluer la corrélation des sous-populations LT et des altérations lymphatiques cardiaques chez des patients atteints de myocardite auto-immune ; 3) déterminer l'effet thérapeutique à long-terme des traitements immunomodulateurs dans le modèle EAM.

En Anglais :

Cardiac inflammation occurs in cardiovascular diseases, including myocardial infarction (MI) and myocarditis. After myocardial injury, cardiac auto-antigens are released and may trigger breakdown of heart-specific tolerance, leading to cardiac infiltration of CD4+ T cells that aggravate myocardial injury, as well as to production of cardiac auto-antibodies. We showed that insufficient cardiac lymphangiogenesis aggravates cardiac inflammation post-MI (Henri et al *Circulation* 2016). Conversely, we demonstrated that cardiac-infiltrating CD4+ T cells suppress cardiac lymphangiogenesis (Houssari et al *ATVB* 2020). However, whether cardiac lymphatics are involved in maintenance of cardiac tolerance remains to be determined.

In a mouse model of experimental autoimmune myocarditis (EAM), CD4+ T cells constitute the main T cell population in the acute phase, whereas T regulatory cells (Treg) predominate at the subacute phase. While Treg therapy promisingly reduced acute cardiac inflammation in EAM, the potential long-term impact of Tregs in limiting adaptive immune responses, including auto-antibody production, and on the cardiac remodelling leading to heart failure is currently unknown.

In this project, we aim to investigate how different T cell subsets and lymphatics interact to modulate cardiac tolerance during myocarditis. In particular, better understanding of the cellular and molecular

regulation of cardiac immunity may lead to identification of factors that limit expansion of heart-reactive T cells or antibodies with the aim to reduce development of heart failure. The specific aims are to: 1) Determine the molecular cross-talk between cardiac lymphatics and T cell subsets during development of cardiac auto-reactive T cells and autoantibodies in EAM model; 2) Assess correlation between T cell subsets and cardiac lymphatic alterations in patients with auto-immune myocarditis; 3) Investigate long-term therapeutic effects of immune-modulatory treatment in EAM model.

Expérience et formation souhaitées / searched skills

En Français :

Expérience théorique : le/la candidat(e) devra avoir des connaissances approfondies en immunologie et biologie moléculaire ainsi que des connaissances en physiologie intégrée, spécifiquement autour du système cardiovasculaire et de la biologie vasculaire.

Expérience pratique : le candidat devra maîtriser les techniques de culture cellulaire, de biologie cellulaire (immunocytochimie et histochimie, western-blot) et de biologie moléculaire (extraction d'ARN et RTqPCR). La maîtrise des techniques de tri cellulaire et de culture des cellules immunitaires serait un plus.

En Anglais :

Theoretical knowledge: the candidate should have strong knowledge in immunology and molecular biology as well as basic knowledge in integrated physiology, especially cardiac function and vascular cell biology.

Practical skills: the candidate should be familiar with cell culture, cell biology (immunohistochemistry, western-blot) and molecular biology (RNA extraction and RTqPCR) technics. Skills in cell sorting and immune cell culture are highly appreciated.

Contacts

Ebba BRAKENHIELM

ebba.brakenhielm@univ-rouen.fr

235148370