

Sujet : The role of InterLeukin-33 in IBDAssociated IntEstinal fibrosis

Acronyme : ILIADE

Direction de thèse : MARION-LETELLIER Rachel

Unité de recherche : ADEN

Etablissement : Université Rouen Normandie

Type de financement : N°1 sur liste complémentaire

Contact : rachel.letellier@univ-rouen.fr

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) sont des maladies invalidantes qui affectent plus de 300 000 personnes en France. Les MICI comprennent la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique. La cause de ces maladies n'est pas connue mais les MICI se déclenchent chez des personnes avec une susceptibilité génétique sous l'influence de facteurs environnementaux. Une complication fréquente de ces pathologies est le développement de fibrose intestinale. Il n'existe pas de traitement spécifique pour la fibrose intestinale. Cela conduit le patient à devoir subir une chirurgie pour retirer le segment lésé sans prévenir le risque de récurrence. Il est donc primordial de rechercher de nouvelles thérapies.

Nous nous intéressons à une cytokine : l'interleukine-33. L'interleukine-33 est une cytokine dont les taux sont plus élevés chez les patients atteints de MICI. Elle est produite dans des cellules clés dans le développement de la fibrose intestinale comme les fibroblastes, les cellules musculaires lisses, les cellules épithéliales et endothéliales.

Les bactéries AIEC (Adherent-invasive Escherichia coli) sont retrouvées dans la muqueuse intestinale des patients atteints de la maladie de Crohn et contribuent à l'inflammation. La colonisation par ces bactéries AIEC dans des modèles précliniques induit de la fibrose intestinale et implique l'interleukine-33.

Comme de plus en plus d'éléments suggèrent le rôle possible du microbiote intestinal ou de ses métabolites dans le développement de la fibrose intestinale, nous souhaitons savoir si les bactéries ou certains de leurs métabolites peuvent influencer la fibrose intestinale via la voie de l'IL-33. De plus, l'interleukine-33 (IL-33) est impliquée dans le développement de fibroses extra-intestinales.

Les objectifs de notre projet de Recherche sont de comprendre si l'interleukine-33 est une bonne cible thérapeutique et de comprendre les mécanismes impliqués. Comme les patients atteints de MICI présentent un déséquilibre de leur microbiote intestinal, nous voulons comprendre si ce déséquilibre influence la signalisation de l'interleukine-33.

Pour cela, nous utilisons une approche transversale utilisant des modèles in vitro (cellules, organoïdes), des modèles pré-cliniques jusqu'aux tissus de patients atteints de MICI issus de chirurgie. Ce projet de Recherche est un travail collaboratif avec l'Université du Chili et celle de Groningen.

Ce projet de Recherche permettrait une meilleure compréhension de la fibrose intestinale et déterminera si l'IL-33 est une nouvelle cible thérapeutique dans le cadre de la fibrose intestinale. L'utilisation d'inhibiteurs d'IL-33 permettrait d'ouvrir de nouveaux champs d'application médicale dans le domaine des MICI.

Inflammatory bowel diseases (IBD) are debilitating illnesses that affect more than 300,000 people in France. IBD includes Crohn's disease and ulcerative colitis. Their cause is unknown but IBD occurs in people with a genetic susceptibility under the influence of environmental factors. A common complication of these pathologies is the development of intestinal fibrosis. There is no specific treatment for intestinal fibrosis. This leads the patient to undergo surgery to remove the injured segment without preventing the risk of recurrence. Intestinal fibrosis is thus a therapeutic challenge in IBD. We aim to understand the role of interleukin-33 in intestinal fibrosis. Interleukin-33 is a cytokine whose levels are higher in patients with IBD. Interleukin-33 is produced in key cells in the development of intestinal fibrosis such as fibroblasts, smooth muscle cells, epithelial and endothelial cells.

Intestinal mucosa from Crohn's disease patients is abnormally colonized by AIEC bacteria (Adherent-invasive *Escherichia coli*) and AIEC contribute to inflammation. AIEC colonization in preclinical models induces intestinal fibrosis and involves interleukin-33. As more and more studies suggest the possible role of the intestinal microbiota or its metabolites in fibrogenesis, we aim to understand whether bacteria or some of their metabolites can influence intestinal fibrosis via the IL-33 pathway. In addition, interleukin-33 (IL-33) is involved in the development of extraintestinal fibrosis.

The objectives of our research project are to understand whether interleukin-33 is a good therapeutic target and to understand the behind mechanisms. As IBD patients have an imbalance in their gut microbiota, we will investigate this imbalance influences interleukin-33 signaling.

To do this, we use a transversal approach using in vitro models (cells, organoids), pre-clinical models up to IBD patient tissues resulting from surgery. This research project is a collaborative work with the University of Chile and that of Groningen.

This research project would allow a better understanding of intestinal fibrosis and will determine whether IL-33 is a new therapeutic target in the context of intestinal fibrosis. The use of IL-33 inhibitors may open up new medical applications in the field of IBD.