

15^e Journée Scientifique annuelle conjointe

du **G**roupe de **R**echerche sur le **PSORIASIS**

et du **G**roupe **HS France**

(Maladie de Verneuil)

Espace du Centenaire
Maison de la RATP - **Paris**

VENDREDI
 5 novembre
 2021



sous l'égide de la



Quoi de neuf en recherche dans le psoriasis?

Marie Tauber

Quoi de neuf en recherche?



Une revue choisie



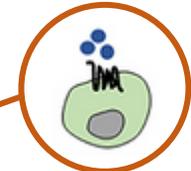
Apport du séquençage de l'ARN en cellules uniques (scRNA-seq) dans le pso?



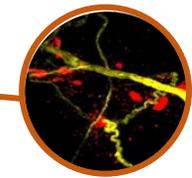
C E M Griffiths, et al. The Lancet 2021



Cap sur l'épiderme!



Les cellules lymphoïdes innées (ILC) résidentes de la peau



Le système immunitaire communique avec... les nerfs

Quoi de neuf en recherche?



Une revue choisie



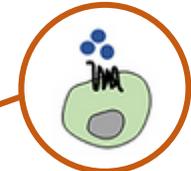
Apport du séquençage de l'ARN en cellules uniques (scRNA-seq) dans le pso?



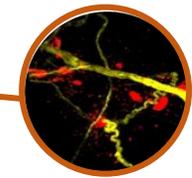
C E M Griffiths, et al. The Lancet 2021



Cap sur l'épiderme!



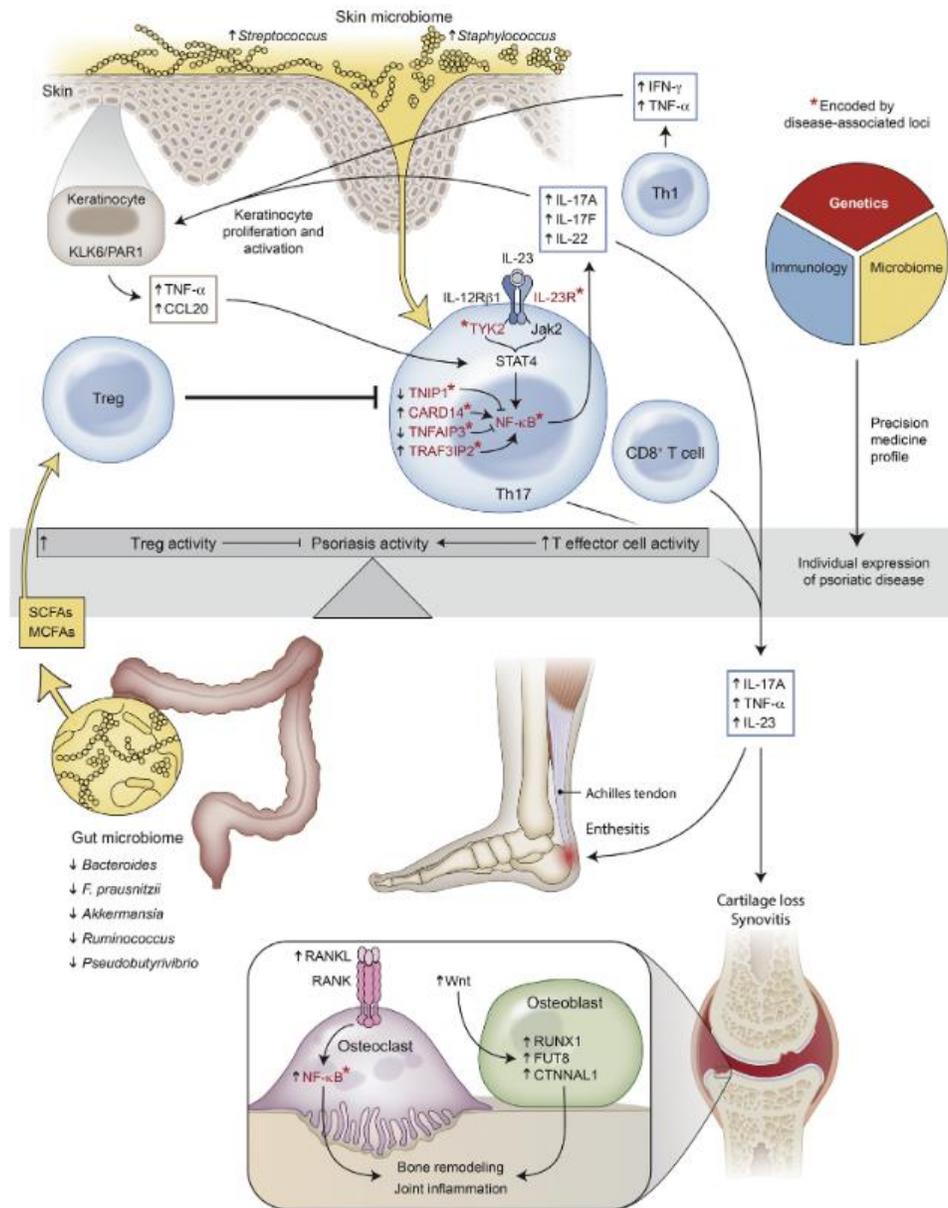
Les cellules lymphoïdes innées (ILC) résidentes de la peau



Le système immunitaire communique avec... les nerfs

Bonne revue 2021!

Yan D et al. Pathogenesis of Psoriatic Disease.
JID 2021



Etat des connaissances en :

- Génétique
- Immunologie
- Microbiome

Quoi de neuf en recherche?



Une revue choisie



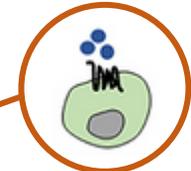
Apport du séquençage de l'ARN en cellules uniques (scRNA-seq) dans le pso?



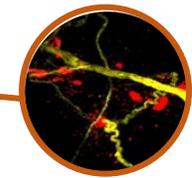
C E M Griffiths, et al. The Lancet 2021



Cap sur l'épiderme!



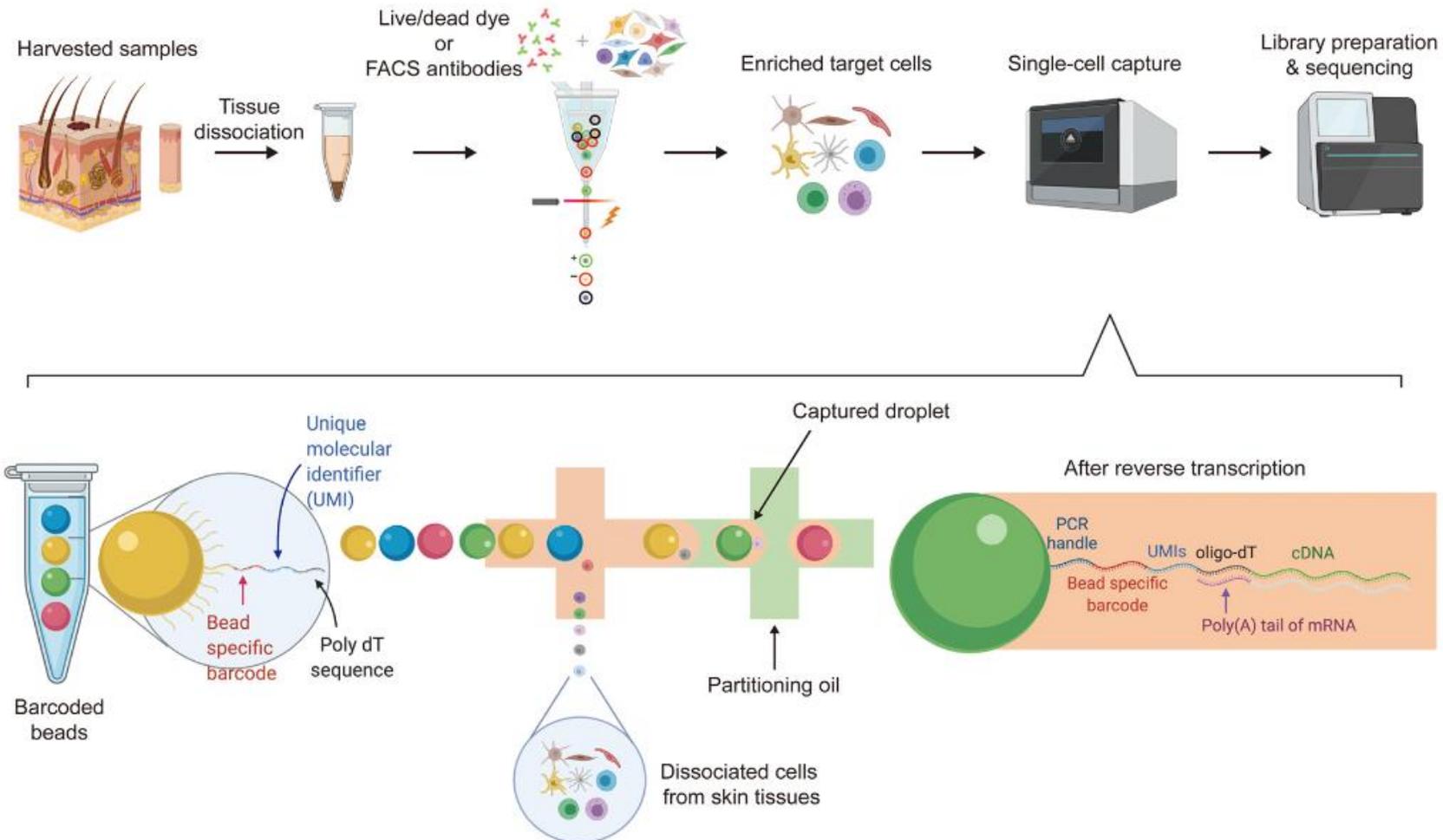
Les cellules lymphoïdes innées (ILC) résidentes de la peau



Le système immunitaire communique avec... les nerfs

Apport du scRNA-seq dans le pso?

Kim D et al. *Journal of Dermatological Science* 2020

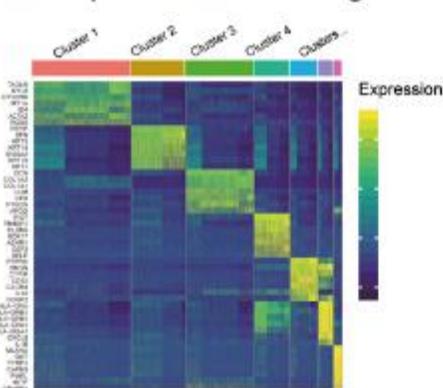


Apport du scRNA-seq dans le pso?

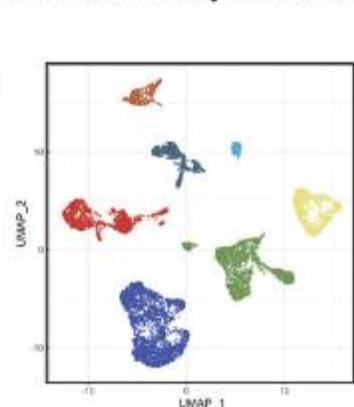
Kim D et al. *Journal of Dermatological Science* 2020

- ❑ Identification de populations cellulaires
- ❑ « Clustering » non supervisé

Unsupervised clustering

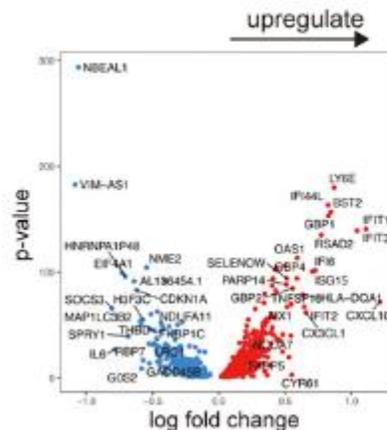


Dimensionality reduction



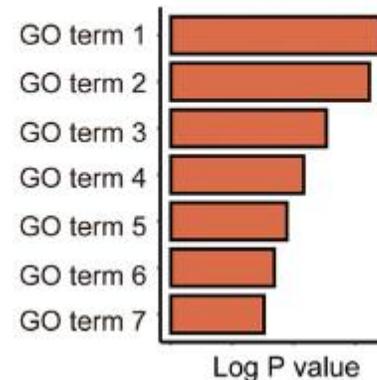
- ❑ Gènes différentiellement exprimés entre populations

DE analysis



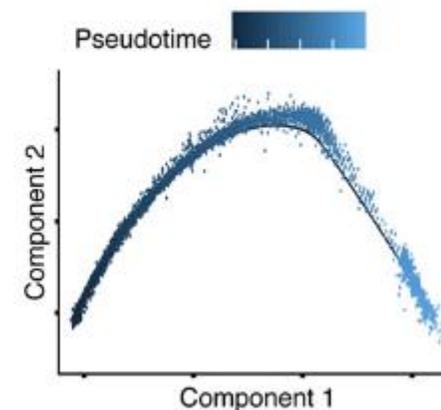
- ❑ Voies de signalisation impliquées en fonction des set de gènes exprimés

Pathway analysis



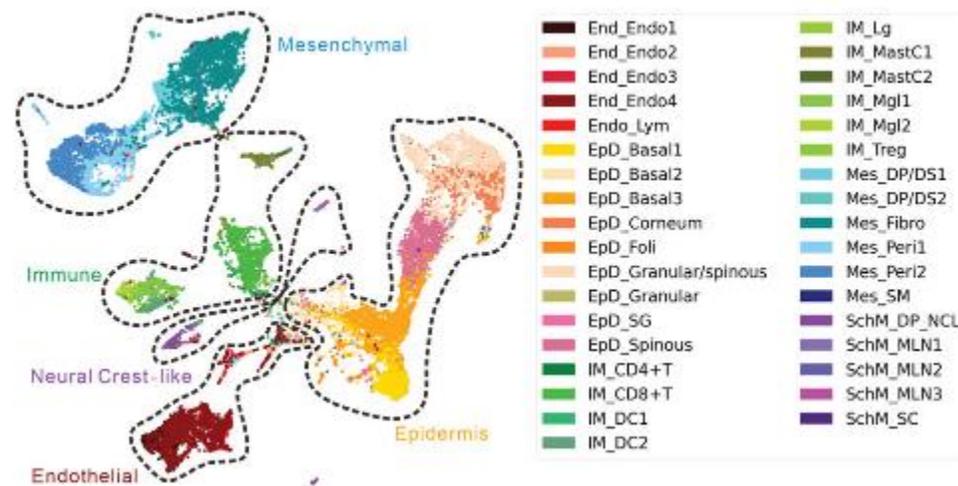
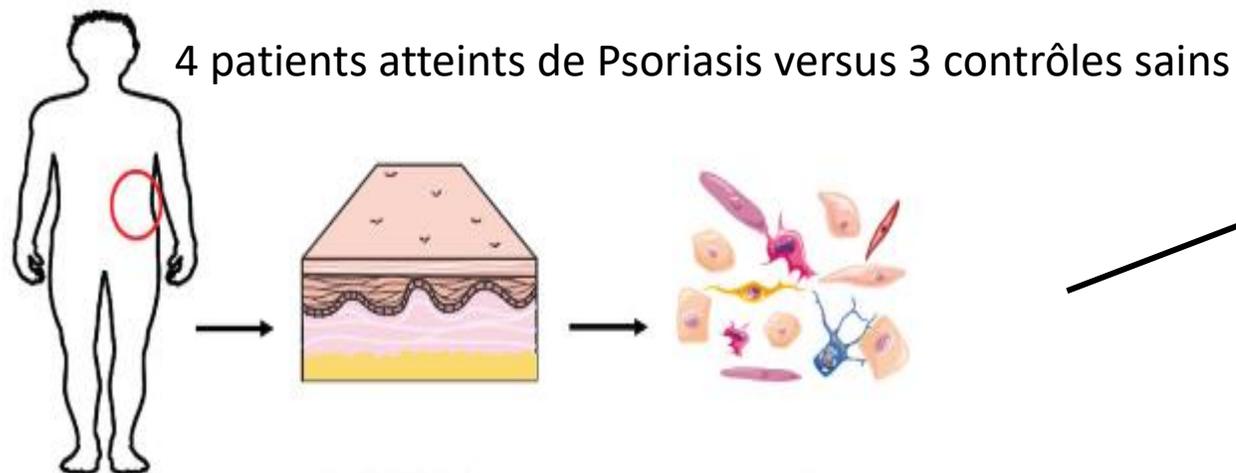
- ❑ Analyse de trajectoire cellulaire

Trajectory analysis



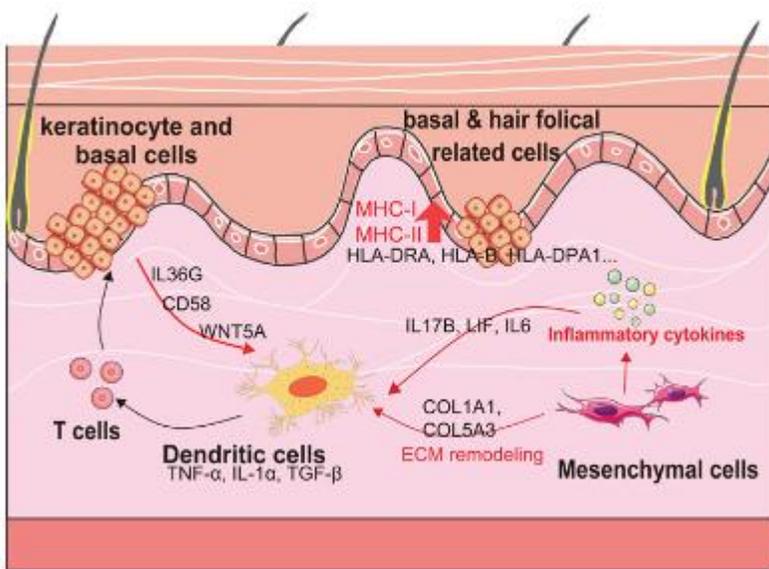
Apport du scRNA-seq dans le pso?

Gao et al. Cell Death and Disease. 2020



Types cellulaires
Gènes diff. Exprimés
Gene Ontogeny (voies potentiellement impliquées)
Interactome

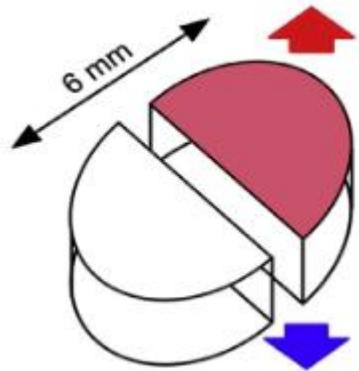
Régulation des DCs par les kératinocytes et les fibroblastes



Apport du scRNA-seq dans le pso?

Kim J et al. JACI. 2021

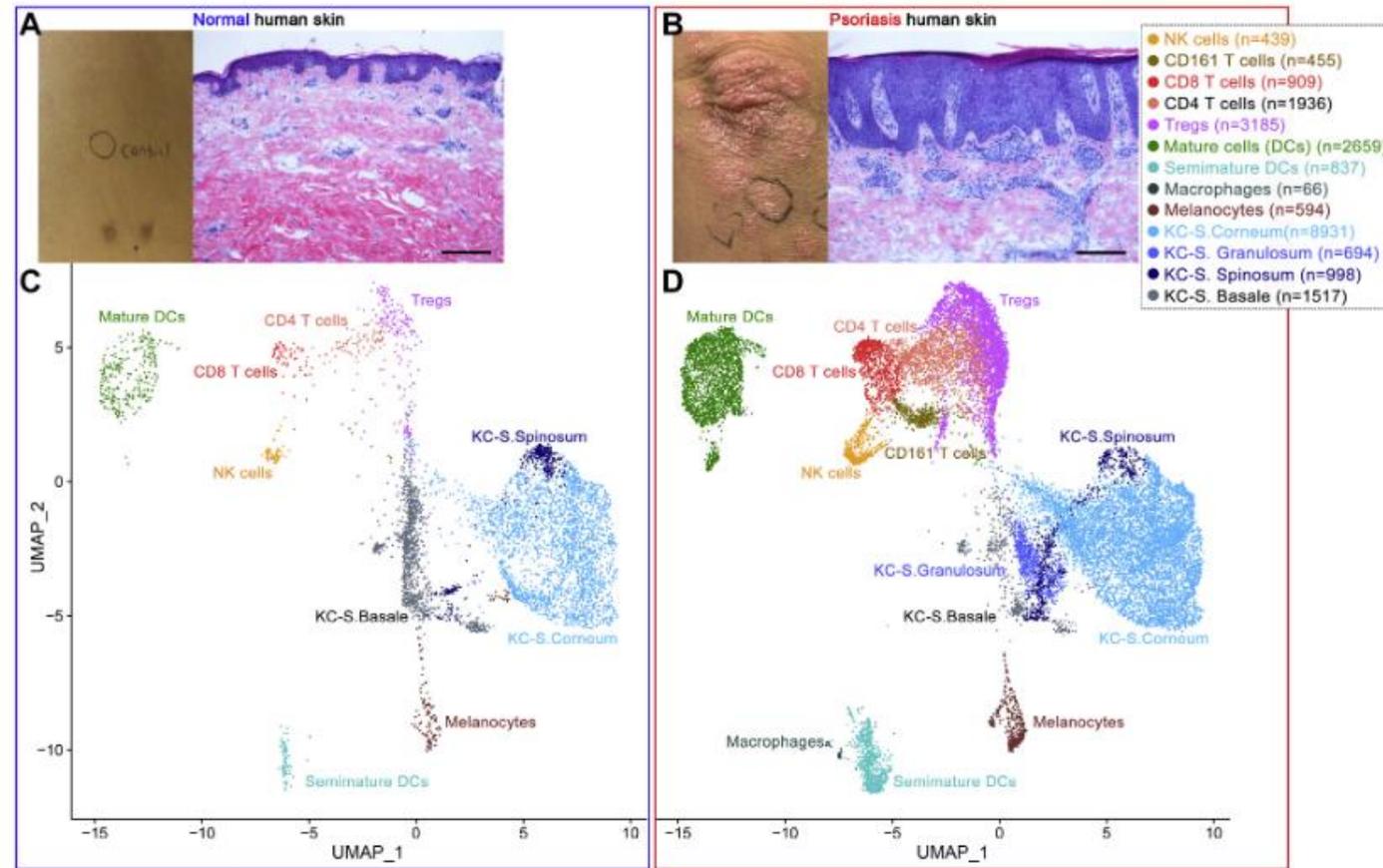
Mise en culture cellulaire 48h et recueil des cellules non adhérentes ayant migré depuis l'épiderme ou le derme



14 psoriasis
versus 5
contrôles

Cytométrie en flux sur le reste de la
biopsie cutanée

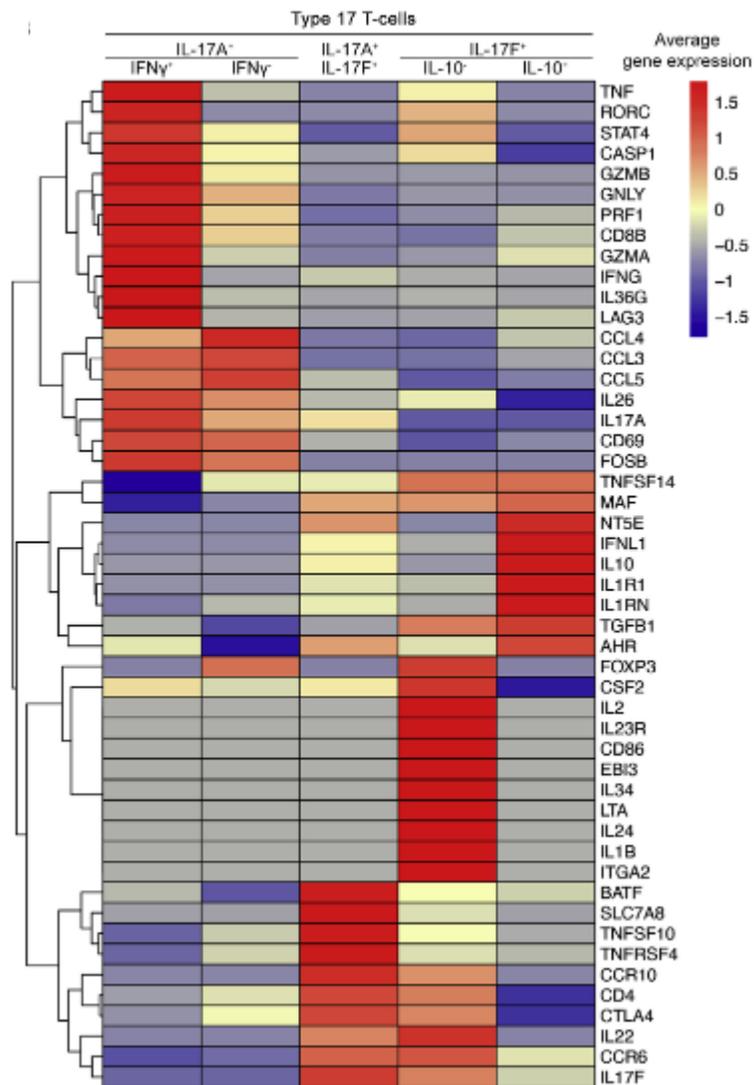
Enrichissement en cellules
immunitaires



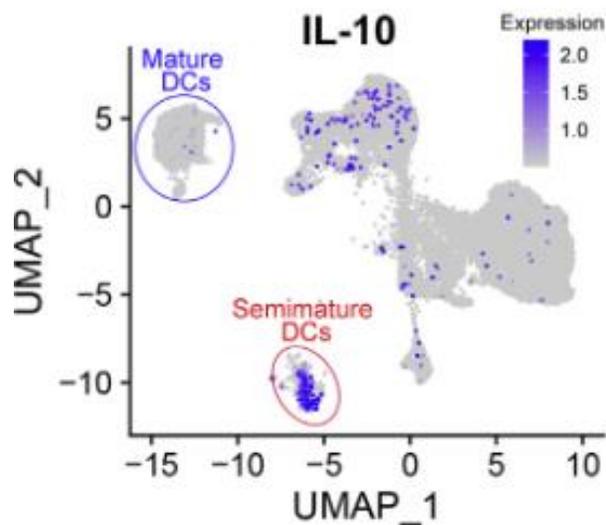
Apport du scRNA-seq dans le pso?

Kim J et al. JACI. 2021

Différents types de lymphocytes T de type 17

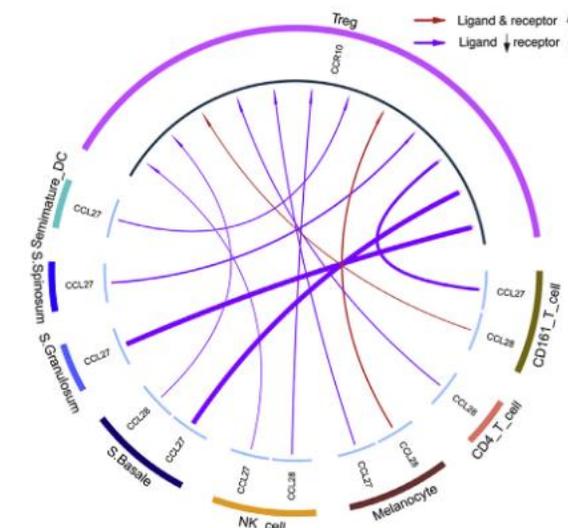


- DCs « matures » et « semi-matures »
- DCs « semi-matures » à profil anti-inflammatoire (IL-10)
- Sous-groupe de DCs « semi-matures » productrices d'IL-23A et IL-36G



Espace du Centenaire
Maison de la RATP - Paris

- Diminution de l'expression de CCL27 par les kératinocytes basaux
- Défaut d'interaction entre Treg et kératinocytes

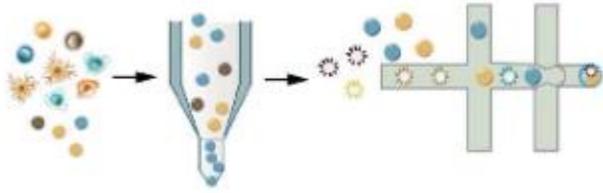


VENDREDI
5 novembre
2021

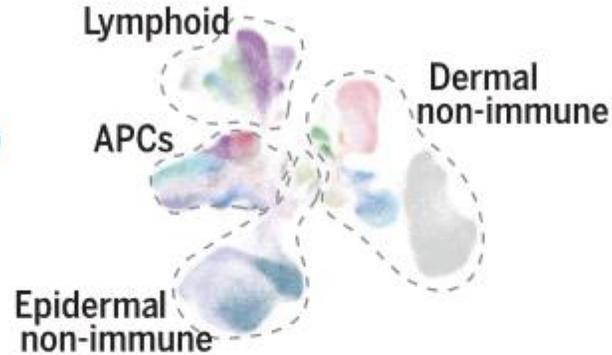
Apport du scRNA-seq dans le pso?

Reynolds G et al. Science. 2021

Single-cell RNA sequencing



Human skin cell atlas

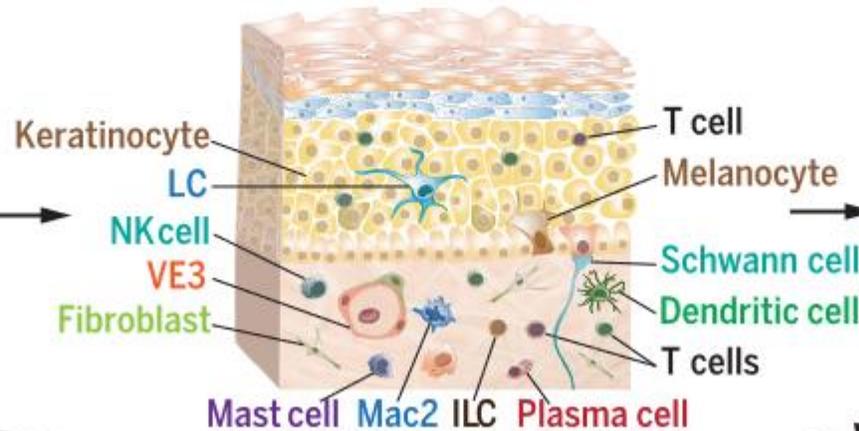


- Peau d'embryons 7-10 semaines
- Peau adultes contrôles
- Peau psoriasis en plaque et dermatite atopique

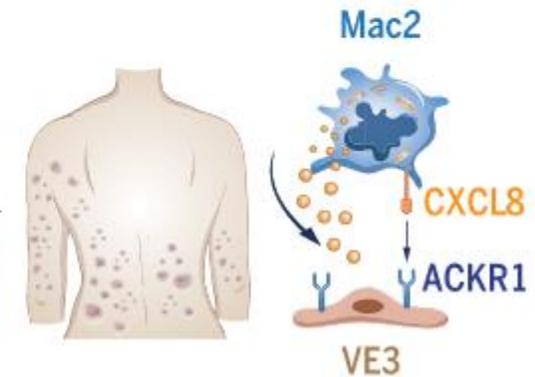
Developing skin



Adult healthy skin



Inflammatory skin disease

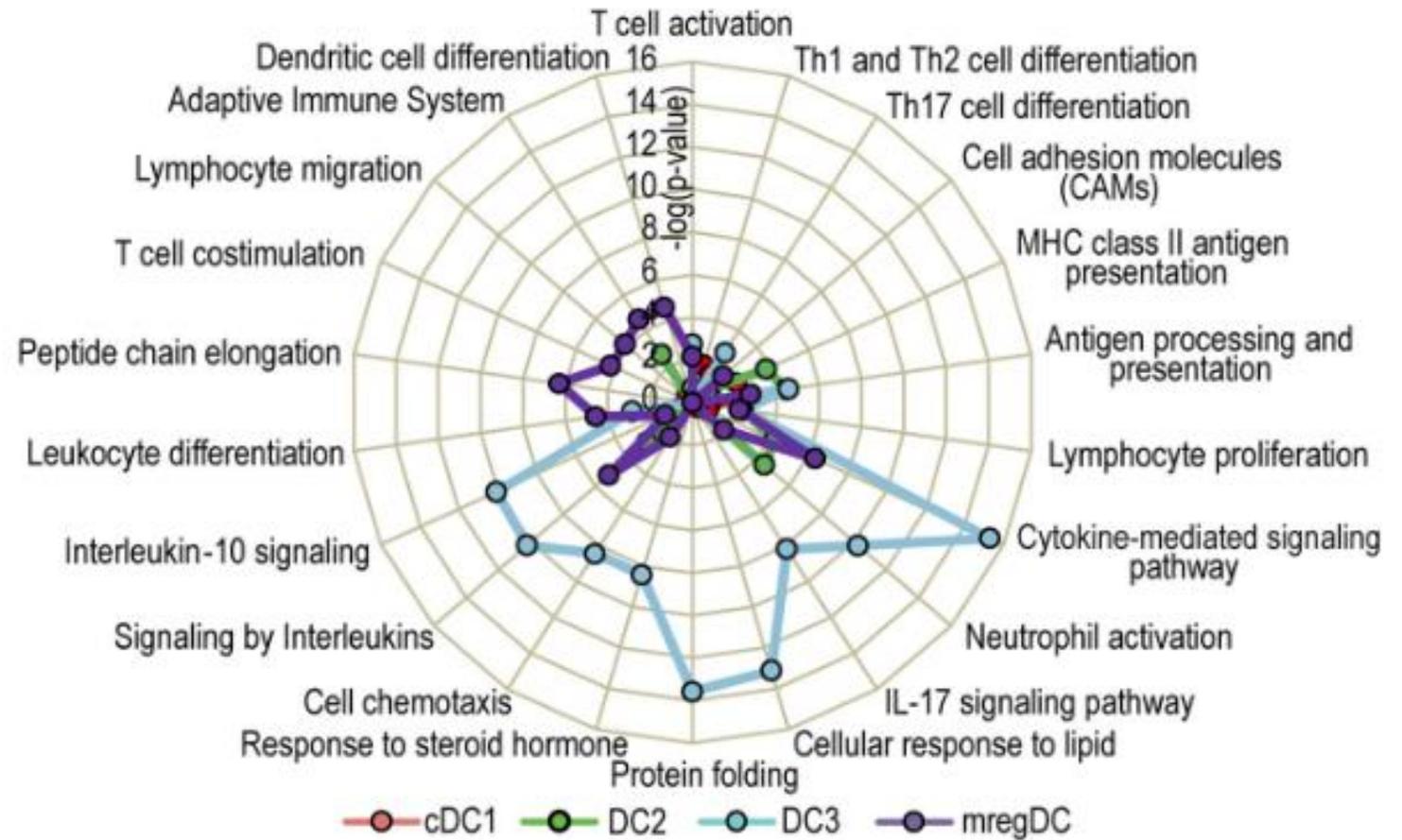
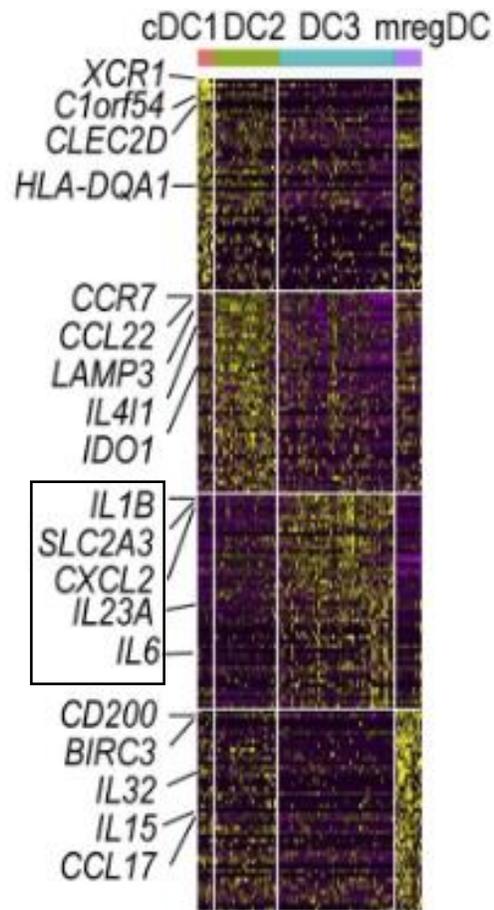


Réexpansion d'une population embryonnaire de macrophages capables d'interagir avec les cellules endothéliales
→ recrutement de lymphocytes et angiogénèse

Apport du scRNA-seq dans le pso?

Nakamizo S et al. J Exp Med. 2021

Infiltrat de CD5⁻ CD14⁺ DC3 dans les lésions de psoriasis Premières cellules productrices d'IL-23



Quoi de neuf en recherche?



Une revue choisie



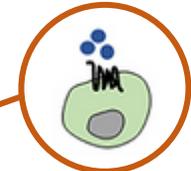
Apport du séquençage de l'ARN en cellules uniques (scRNA-seq) dans le pso?



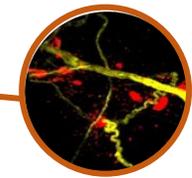
C E M Griffiths, et al. The Lancet 2021



Cap sur l'épiderme!



Les cellules lymphoïdes innées (ILC) résidentes de la peau



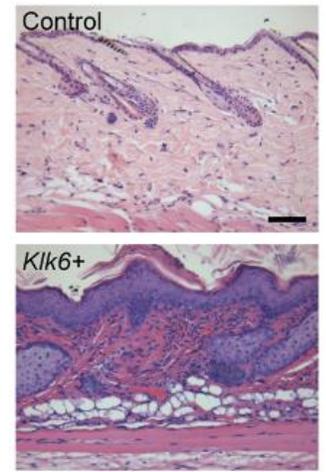
Le système immunitaire communique avec... les nerfs

Cap sur l'épiderme!

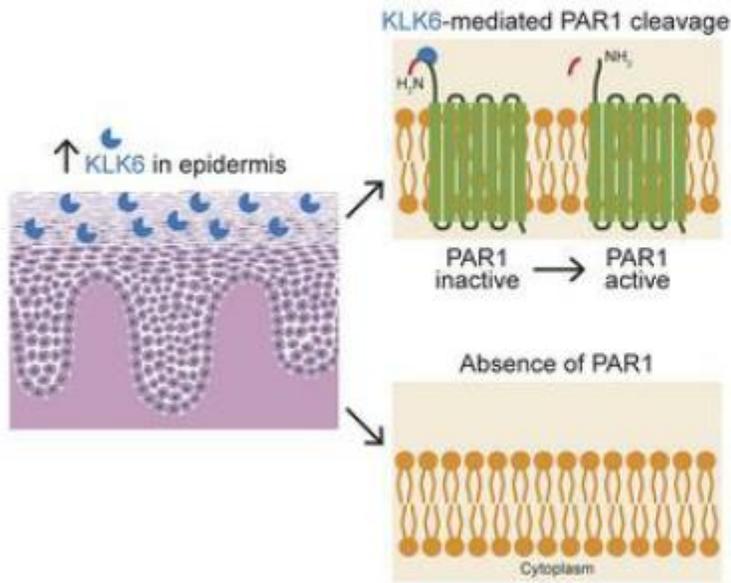
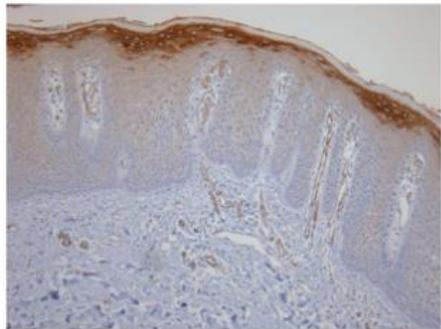
Billi A C et al. J Clin Invest. 2021



Surexpression de KLK6 dans la peau de souris



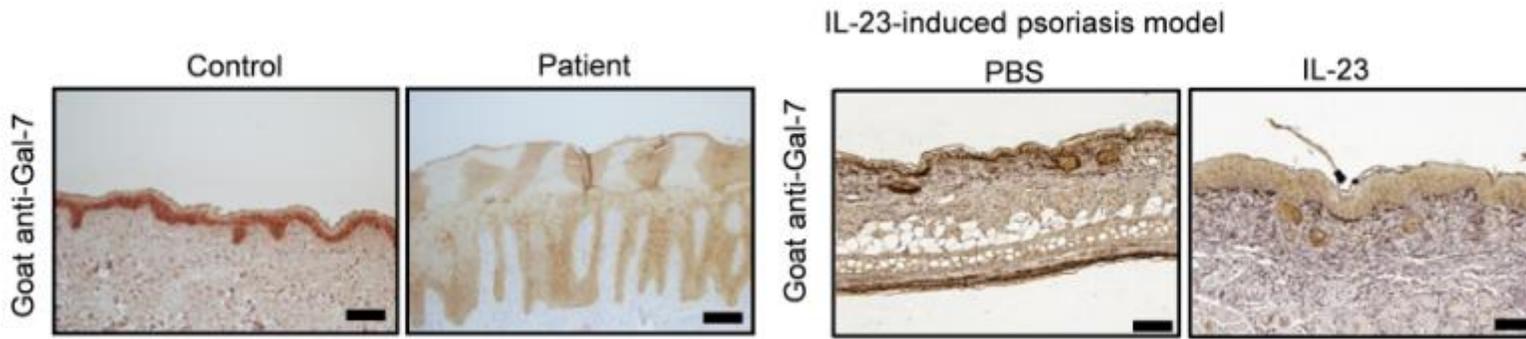
KLK6 surexprimée dans les lésions de pso



Réversion du phénotype si inhibition de KLK6 ou PAR1 KO

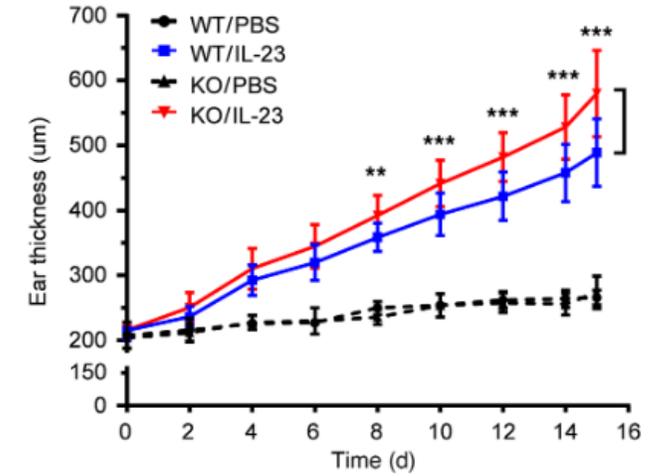
Cap sur l'épiderme!

Chen H L et al. J Clin Invest. 2021



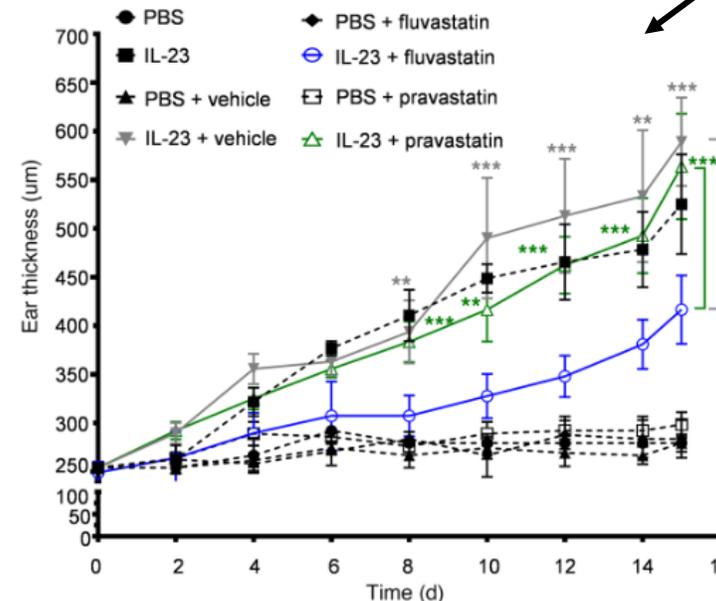
Galectine-7 sous-exprimée dans lésions de pso et dans modèle de pso murin

Régule des microARN qui eux-mêmes régulent la prolifération kérat. et l'inflammation t1



Aggravation du modèle pso chez la souris Galectine-7 KO

Diminution de l'inflammation Pso-like
STATINES DANS LE PSO???



Fluvastatine induit l'expression de Gal-7 dans la peau

Quoi de neuf en recherche?



Une revue choisie



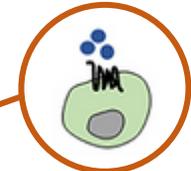
Apport du séquençage de l'ARN en cellules uniques (scRNA-seq) dans le pso?



C E M Griffiths, et al. The Lancet 2021



Cap sur l'épiderme!

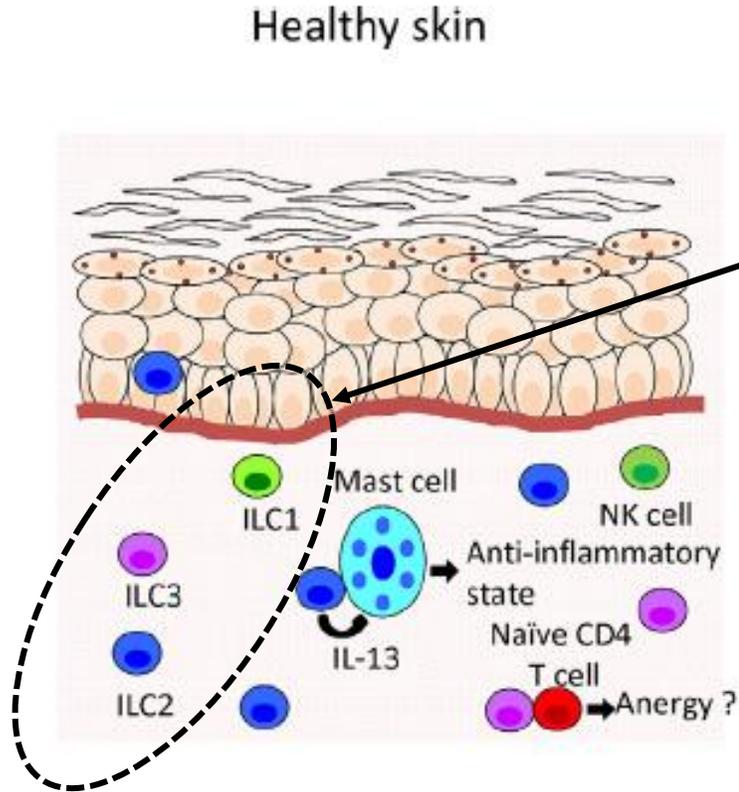


Les cellules lymphoïdes innées (ILC) résidentes de la peau



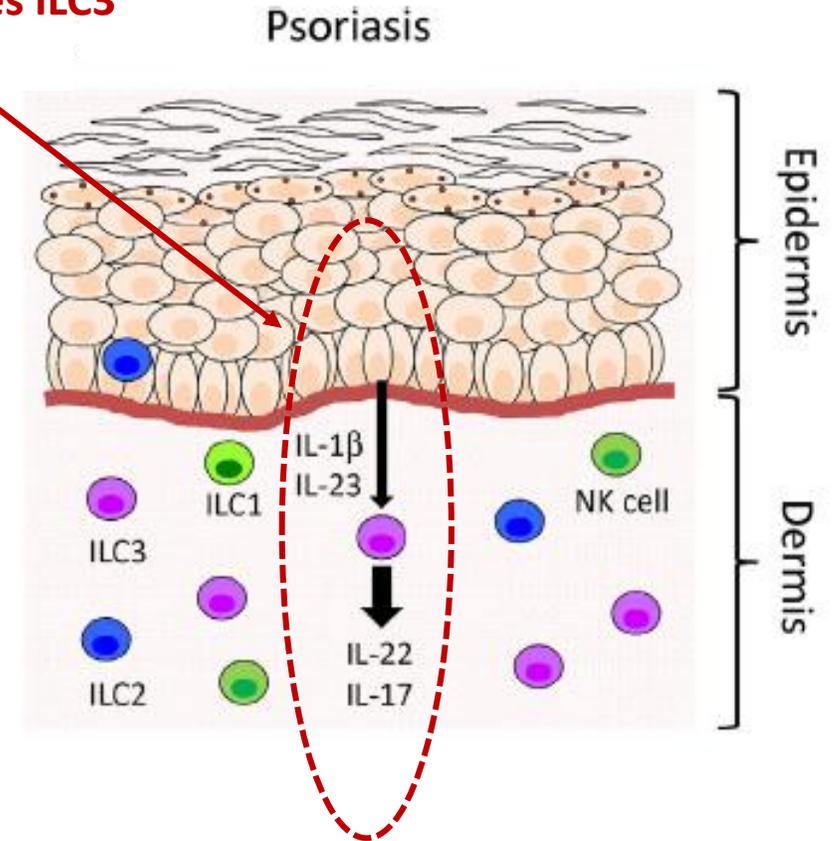
Le système immunitaire communique avec... les nerfs

Les ILC résidentes de la peau



Déséquilibre en faveur des ILC3

CLASSIFICATION HABITUELLE
DES ILCs

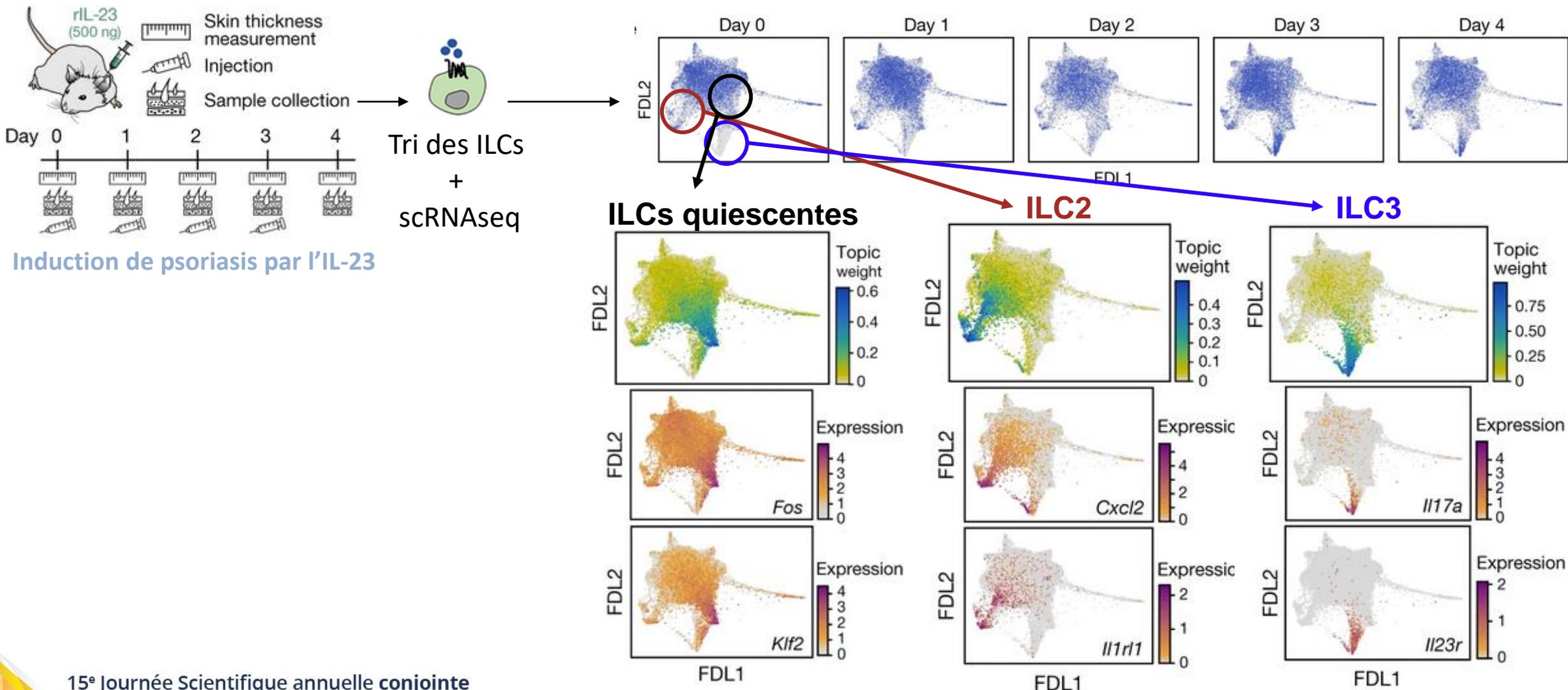


Bonefeld and Geisler. Immunol Letters. 2016

Augmentation des ILC3 dans le pso :
quels mécanismes?

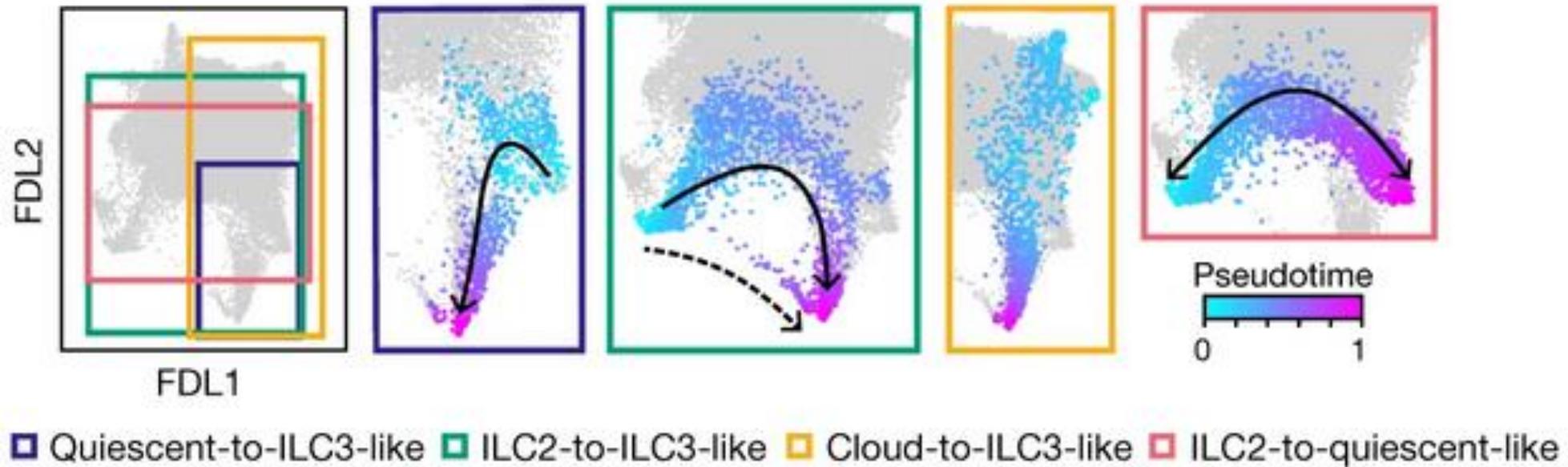
Origines multiples des ILC3 dans le psoriasis

Bielecki P. et al. Nature. 2021



Origines multiples des ILC3 dans le psoriasis

Bielecki P. et al. Nature. 2021



Et chez l'homme?

Alkon N. et al. JACI. 2021

Systeme immunitaire de la peau ≠ entité stable

- Constitué d'un réseau d'acteurs cellulaires très flexibles
- Cellules capables d'adapter leur fonction à l'environnement

Quoi de neuf en recherche?



Une revue choisie



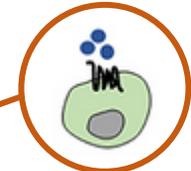
Apport du séquençage de l'ARN en cellules uniques (scRNA-seq) dans le pso?



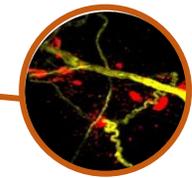
C E M Griffiths, et al. The Lancet 2021



Cap sur l'épiderme!



Les cellules lymphoïdes innées (ILC) résidentes de la peau



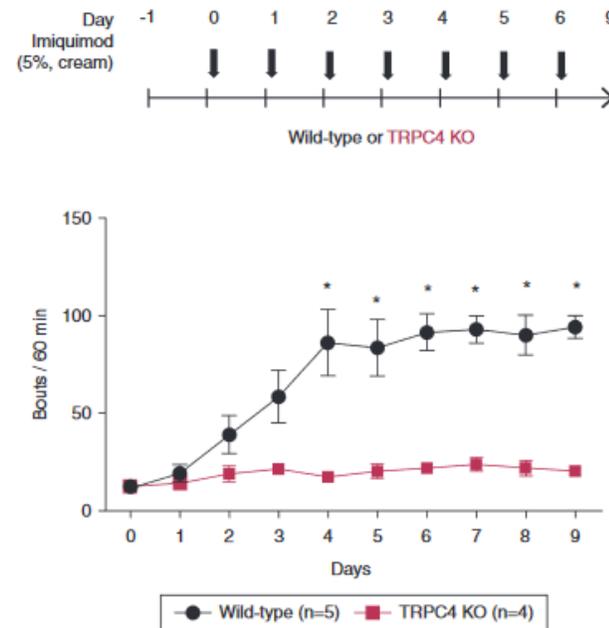
Le système immunitaire communique avec... les nerfs

Le système immunitaire communique avec... les nerfs

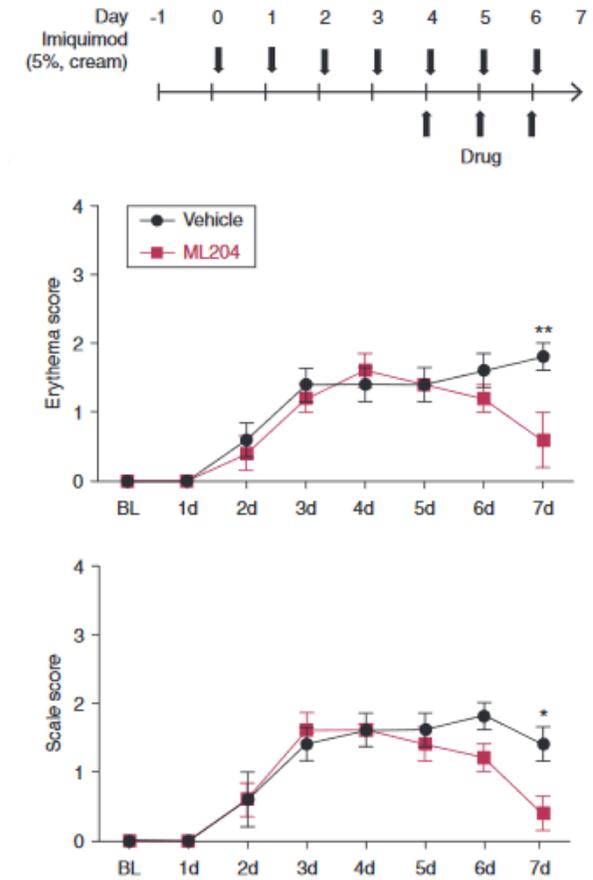
Lee S H et al. *J Invest Dermatol.* 2020

- Neurones des ganglions de la racine dorsale exprimant le canal TRPC4 = pruricepteurs (sérotonine et histamine)
- Sérotonine en quantité importante dans plaques de pso

Diminution du prurit lié au pso chez des souris TRPC4 KO

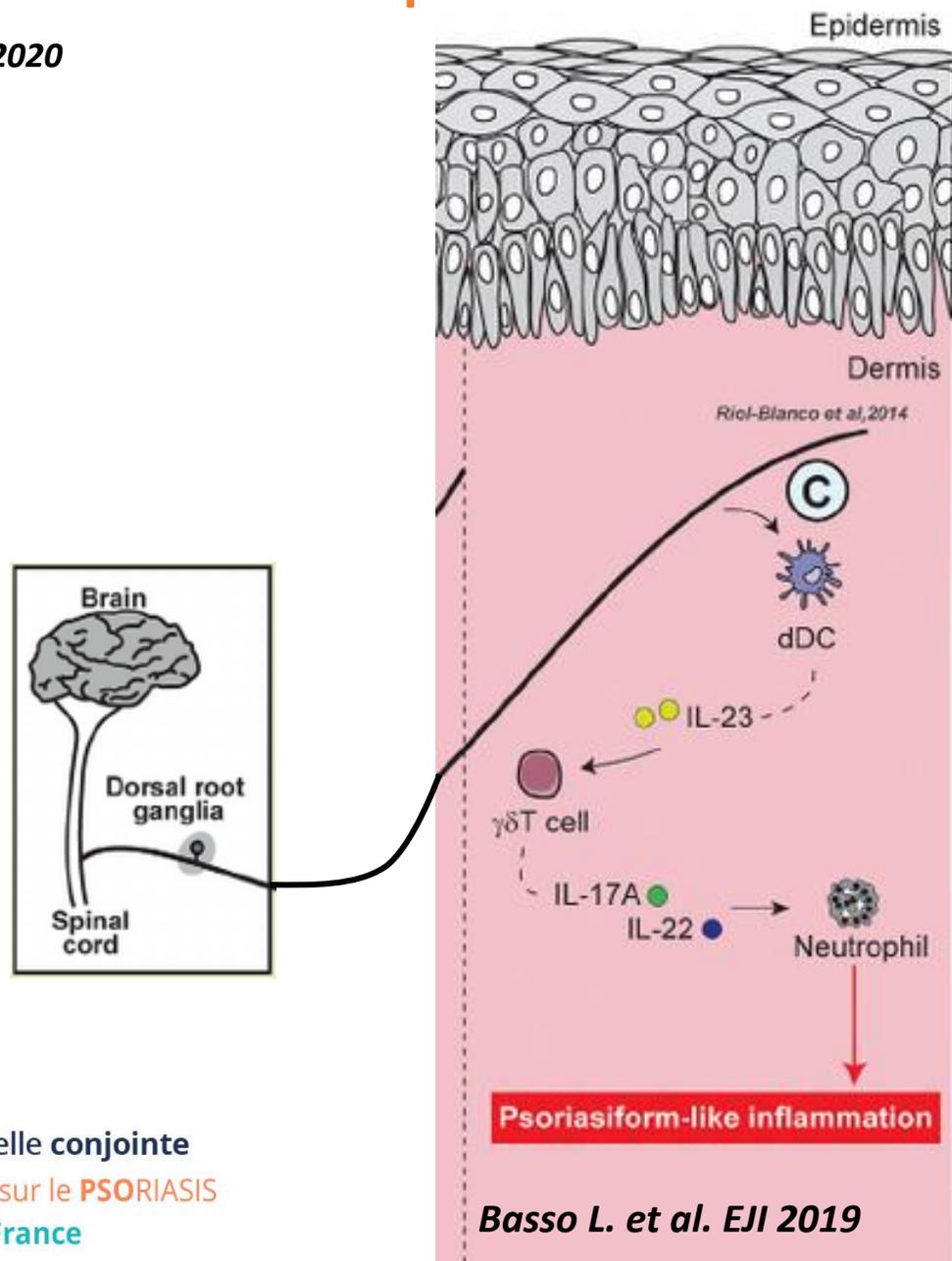


Diminution des lésions de pso induites par l'imiquimod chez des souris traitées par un antagoniste de TRPC4

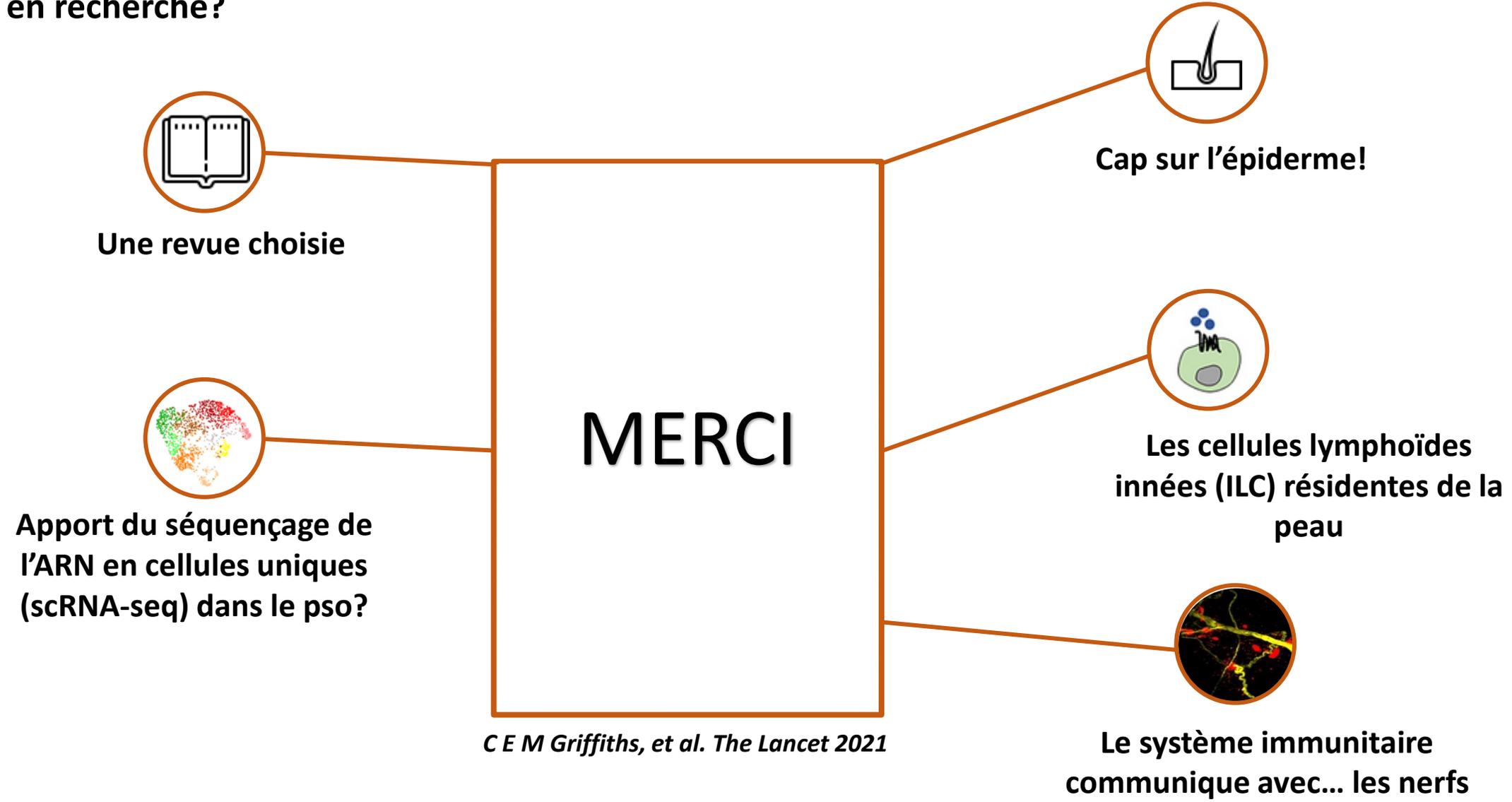


Le système immunitaire communique avec... les nerfs

Lee S H et al. *J Invest Dermatol.* 2020



Quoi de neuf en recherche?



C E M Griffiths, et al. The Lancet 2021