

Ecole Doctorale

Biologie - Santé

Laboratoire des Interactions Epitheliums Neurones

AVIS DE SOUTENANCE DE THESE

Le mercredi 16 décembre 2020 à 9h30

à l' IBRBS - Salle E306 - Université de Bretagne Occidentale.

Monsieur HUET FLAVIEN

soutiendra une thèse de doctorat sur le sujet suivant :

" Mise en place d'un modèle in vitro 3D de dermatite atopique-like réinnervé ".

Le jury sera ainsi composé :

- **M. COUTURAUD FRANCIS, Professeur des univ - Praticien hosp**
Univ. de Bretagne Occidentale - BREST
- **M. GAUDENZIO NICOLAS, Praticien Hospitalier**
INSERM - Université de TOULOUSE - TOULOUSE
- **MME LE GALL IANOTTO CHRISTELLE, Ingénieur de Recherche**
LIEN - BREST
- **M. MAGY LAURENT, Professeur des univ - Praticien hosp**
CHU Limoges - LIMOGES
- **MME MARCORELLES PASCALE, Professeure des univ-Praticienne hosp**
Univ. de Bretagne Occidentale - BREST
- **M. NICOLAS JEAN-FRANÇOIS, Professeur des univ - Praticien hosp**
Université LYON 1 - PIERRE-BENITE

invité(e) :

- **M. MISERY LAURENT, Professeur des univ - Praticien hosp**
Univ. de Bretagne Occidentale - BREST

A BREST, le 02 décembre 2020

Le Président de l'Université de
Bretagne Occidentale,



M. GALLOU

Mise en place d'un modèle in vitro 3D de dermatite atopique-like réinnervé

Mots clés : dermatite atopique, inflammation neurogène, modèle, neurone, prurit, SKP

Keywords : Atopic dermatitis, model, neurogenic inflammation, neuron, pruritus, SKP

Titre : Mise en place d'un modèle in vitro 3D de dermatite atopique-like réinnervé Mots clés : dermatite atopique, inflammation neurogène, modèle, neurone, prurit, SKP Résumé : La dermatite atopique (DA) est une maladie cutanée inflammatoire fréquente. Le prurit est présent chez presque tous les patients et a un impact négatif sur la qualité de vie des personnes touchées et de leur famille. Bien que plusieurs modèles tridimensionnels in vitro imitant la DA soient publiés, aucun ne prend en compte l'inflammation neurogène et le prurit. L'objectif était de développer un modèle humain d'explant cutané réinnervé dans le contexte inflammatoire Th2 de la DA. Les explants de peau humaine étaient réinnervés par des neurones sensoriels primaires dérivés du ganglion de la racine dorsale (DRG) de rats. Le modèle était traité ou non avec un cocktail inflammatoire (interleukine-4/-13, facteur de nécrose tumorale- α et acide polyinosinique - polycytidylique). Dans un deuxième temps, les neurones sensoriels dérivés des SKPs étaient analysés afin d'évaluer leurs capacités à remplacer les neurones issus des DRG. Les explants étaient réinnervés après 5 jours de co-culture. L'inflammation reproduisait les caractéristiques de la DA au niveau de l'explant cutané. Mais après réinnervation, les marqueurs d'inflammation n'étaient pas augmentés. En ce qui concerne la barrière épidermique, l'expression de la filaggrine n'était pas diminuée dans le contexte inflammatoire après la réinnervation. Les fibres nerveuses protègent les kératinocytes et empêchent l'inflammation et les anomalies de la barrière épidermique. L'absence d'inflammation neurogène secondaire à l'ajout du cocktail inflammatoire semble être due à la nature hétérologue du modèle. Pour surmonter ce biais, nous avons caractérisé les neurones sensoriels dérivés des SKP. Ces SKP présentent les différents marqueurs de la voie de signalisation du prurit de la DA et sont capables de sécréter des neuropeptides. La prochaine étape consiste à confirmer leur capacité à réinnervier un explant de peau puis d'ajouter le cocktail inflammatoire et évaluer la présence ou non d'une inflammation neurogène.

Title: Set-up of model in vitro of human atopic dermatitis-like reinnervated Keywords : Atopic dermatitis, model, neurogenic inflammation, neuron, pruritus, SKP Abstract: Atopic dermatitis (AD) is a frequent inflammatory skin disease. Pruritus is present in almost all patients and has a negative impact on the quality of life of affected individuals and their families. Although several three-dimensional in vitro models mimicking AD have been published, no one considered neurogenic inflammation and pruritus pathways. Objective was to develop a re-innervated human skin explant in Th2 inflammatory context of AD to improve our knowledge on impact of reinnervation in this context. Human skin explants were reinnervated by primary sensory neurons derived of dorsal root ganglion (DRG) of rats. Thus, model was treated or not with an inflammatory cocktail (interleukin-4, interleukin13, tumour necrosis factor- α and polyinosinic– polycytidylic acid). In the second step, sensory neurons derived to SKPs were analyzed to evaluate their capacities to replace DRG. Human skin explant is reinnervated after 5 days of culture with DRG. Inflammation leads to create hallmarks of AD in skin explant. But after reinnervation, markers of inflammation were not increased. Regarding epidermal barrier, filaggrin expression was not decreased in

inflammatory context after re-innervation. Nerve fibers protect keratinocyte and prevent inflammation and disruption of epidermis barrier. The absence of neurogenic inflammation secondary to the addition of the inflammatory cocktail seems to be due to the heterologous nature of the model. To overcome this bias, we have characterized the sensory neurons derived from SKPs. These SKPs present the different markers of the AD pruritus signalling pathway and are capable of secreting neuropeptides. The next step will be to confirm their ability to reinnervate a skin explant.