

DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **12 septembre 2025**

Nom de famille et prénom de l'auteur. e : **Madame Sarah DALMON**

Titre de la thèse : Identification de nouveaux acteurs impliqués dans l'activation de l'inflammasome pyrine par les catabolites d'hormones stéroïdes.

Résumé



L'inactivation de la GTPase RhoA (par exemple lors de l'infection par *Yersinia pestis*) est détectée par la protéine pyrine et conduit à la formation de l'inflammasome pyrine et au déclenchement d'une réponse inflammatoire. Des mutations sur le gène MEFV (codant pyrine) causent deux maladies autoinflammatoires, la FMF (Fièvre Méditerranéenne Familiale) et PAAND (Pyrin-Associated Autoinflammation with Neutrophilic Dermatitis) où l'inflammasome pyrine est activé en absence d'infection. Notre équipe a récemment identifié la pregnanolone et l'etiocholanolone, des catabolites d'hormones stéroïdes comme des activateurs de l'inflammasome pyrine qui pourraient déclencher les poussées inflammatoires. L'objectif de cette thèse était de découvrir par quel mécanisme ces métabolites endogènes activent l'inflammasome pyrine. Pour comprendre ce mécanisme, nous avons réalisé des cribles CRISPR/Cas9 sur l'ensemble du génome humain. Ces cribles ont été réalisés dans trois lignées de monocytes humains (U937) exprimant la pyrine WT, une pyrine mutée correspondant à PAAND ou à la FMF. En plus des contrôles positifs attendus qui ont démontré le succès de ces cribles, plusieurs gènes codant des enzymes de la voie des inositols phosphates ont été identifiés comme nécessaire à l'activation de l'inflammasome par les catabolites d'hormones stéroïdes. L'étude du phénotype de lignées cellulaires invalidées pour ces gènes indique que l'inositol-6-phosphate (IP6) est requis à la deuxième étape d'activation de l'inflammasome pyrine. L'étude du phénotype de BMDM (macrophages dérivés de la moelle osseuse) exprimant une pyrine murine ou humaine a mis en évidence le fait que l'IP6 est nécessaire spécifiquement à l'activité de la pyrine humaine. Des expériences de co-précipitation démontrent que la pyrine humaine interagit par son domaine CHS (Central Helical Scaffold) avec l'IP6. Le domaine CHS a été décrit dans la littérature pour jouer un rôle dans l'oligomérisation de pyrine. D'autre part, l'IP6 est connu pour interagir avec des protéines et médier leurs changements d'états conformationnels ou oligomériques. Ces résultats nous laissent penser que l'IP6 permet l'activité de la protéine pyrine en modifiant sa structure.

Mots-clés : inflammasome,pyrine,stéroïdes