

# HABILITATION A DIRIGER DES RECHERCHES HDR

**NANTES UNIVERSITE**

Spécialité : Médecine Vasculaire

Par

**Olivier ESPITIA**

**Etude des voies de signalisations cellulaires impliquées dans la migration et la prolifération cellulaire par analyses transcriptomiques et spatiales des différentes populations cellulaires identifiées dans les artères temporales au diagnostic d'artérite à cellules géantes**

**Travaux présentés et soutenus à Nantes, le 16 octobre 2024**

**Unité de recherche :** Nantes Université, Inserm UMR1087/CNRS UMR 6291, Team III Vascular & Pulmonary diseases

## **Rapporteurs avant soutenance :**

Marie-Antoinette SEVESTRE	Professeure des universités - Praticien hospitalier, Université d'Amiens, CHU d'Amiens
Alessandra BURA-RIVIERE	Professeure des universités - Praticien hospitalier, Université de Toulouse, CHU de Toulouse
Claire TOQUET	Professeure des universités - Praticien hospitalier, Nantes université, CHU de Nantes

## **Composition du Jury :**

Président :	Christian AGARD	Professeur des universités - Praticien hospitalier, Nantes université, CHU de Nantes
Examineurs :	Gilles PERNOD	Professeur des universités - Praticien hospitalier, université de Grenoble, CHU de Grenoble
	Stéphane ZUILY	Professeur des universités - Praticien hospitalier, université de Lorraine, CHU de Nancy
	Sébastien MIRANDA	Professeur des universités - Praticien hospitalier, université de Rouen, CHU de Rouen
	Thibaut QUILLARD	Chargé de Recherche, Nantes université, L'institut du Thorax

**Titre : Etude des voies de signalisations cellulaires impliquées dans la migration et la prolifération cellulaire par analyses transcriptomiques et spatiales des différentes populations cellulaires identifiées dans les artères temporales au diagnostic d'artérite à cellules géantes**

**Mots clés :** Artérite à cellules géantes, aortite, transcriptomique spatiale, artère temporale

**Résumé :** L'artérite à cellules géantes, anciennement maladie de Horton est la vascularite systémique la plus fréquente sa description initiale était une artérite temporale est maintenant il est décrit un autre phénotype à type de vascularite des gros vaisseaux. Elle touche au plus de 50 ans. Dans la moitié des cas, l'artérite à cellules géantes est associée au diagnostic à une aortite.

Le diagnostic de l'artérite à cellules géantes repose sur une combinaison des manifestations cliniques avec maintenant la nécessité de prouver la vascularite soit en histologie soit en imagerie. Ainsi, écho-Doppler vasculaire, la tomographie par émission de positrons, les tomodensitométries et les angio-IRM ont connu un développement important ces dernières années.

L'objectif de notre travail de recherche est de mieux comprendre la physiopathologie de l'artérite à cellules géantes en s'intéressant aux quatre phases de la maladie : une perte de tolérance vis-à-vis de la paroi artérielle suivie d'une activation des cellules dendritiques ; une activation et une polarisation lymphocytaire médiée par les lymphocytes T CD4 ; un recrutement dans la paroi artérielle des lymphocytes T CD 8 et d'une population de monocytes/macrophages ; un remodelage vasculaire avec une prolifération cellulaire, fragmentation des limitantes élastiques pouvant aller jusqu'à une occlusion de la lumière vasculaire.

Nous souhaitons nous intéresser particulièrement la phase de remodelage vasculaire avec la caractérisation des cellules et des mécanismes responsables du remodelage vasculaire, impliqués dans la prolifération et l'occlusion vasculaire.

Secondairement, dans une optique de médecine de précision, je souhaite réaliser des recherches sur l'identification de cibles métaboliques permettant le développement de nouveaux biomarqueurs pour le diagnostic et pour l'évaluation de l'activité de la maladie. L'identification de marqueurs permettrait notamment la réalisation d'une imagerie de précision avec des produits de contraste échographiques spécifiques et pourrait permettre l'émergence de nouveaux traceurs pour la TEP.

Nous souhaitons évaluer le rôle des populations de cellules géantes multinucléées, des différentes populations macrophagiques, des lymphocytes Th1 et des monocytes dans la prolifération des cellules vasculaires et la fragmentation de la limitante élastique. Le rôle spécifique de ces différents groupes cellulaires reste à élucider dans les conditions pathologiques. Il semble intéressant de pouvoir étudier ces différentes populations pour déterminer leurs caractéristiques sur le plan transcriptomique et sur le plan fonctionnel.

Nous souhaitons utiliser la technique de single-cell RNA sequencing pour analyser dans les artères temporales des patients atteints d'ACG les différentes populations cellulaires retrouvées dans la paroi des artères malades et d'évaluer leurs répartitions spatiales dans la paroi vasculaire, afin de mieux évaluer le rapport de chaque type cellulaire au remodelage de la paroi.



**Title :** Study of cellular signaling pathways involved in cell migration and proliferation by transcriptomic and spatial analyses of different cell populations identified in temporal arteries at diagnosis of giant cell arteritis

**Keywords :** Giant cell arteritis, aortitis, spatial transcriptomics, temporal artery

**Abstract :** Summary : Giant cell arteritis, formerly known as Horton's disease, is the most common systemic vasculitis. Originally described as temporal arteritis, it is now described as a large-vessel vasculitis. It affects people over 50. In half of all cases, giant cell arteritis is associated with aortitis. The diagnosis of giant cell arteritis is based on a combination of clinical manifestations, with the need to prove vasculitis either on histology or imaging. Thus, vascular echo-Doppler, positron emission tomography, CT scans and MRI angiography have undergone significant development in recent years.

The aim of our research is to gain a better understanding of the pathophysiology of giant cell arteritis, focusing on the four phases of the disease: loss of tolerance of the arterial wall, followed by activation of dendritic cells; activation and lymphocyte polarization mediated by CD4 T lymphocytes; recruitment into the arterial wall of CD8 T lymphocytes and a population of monocytes/macrophages; vascular remodeling with cell proliferation, fragmentation of elastic limiters and even occlusion of the vascular lumen. We are particularly interested in the vascular remodeling phase, with the characterization of the cells and mechanisms responsible for vascular remodeling, involved in vascular proliferation and occlusion.

Secondly, with a view to precision medicine, I would like to carry out research into the identification of metabolic targets enabling the development of new biomarkers for diagnosis and disease activity assessment. In particular, the identification of markers would enable precision imaging with specific ultrasound contrast products, and could lead to the emergence of new tracers for PET.

We aim to evaluate the role of multinucleated giant cell populations, different macrophagic populations, Th1 lymphocytes and monocytes in vascular cell proliferation and elastic boundary fragmentation. The specific role of these different cell groups in pathological conditions remains to be elucidated. It would be interesting to be able to study these different populations to determine their transcriptomic and functional characteristics.

We plan to use single-cell RNA sequencing to analyze the different cell populations found in the walls of diseased arteries in the temporal arteries of CAG patients, and to evaluate their spatial distribution in the vascular wall, in order to better assess the contribution of each cell type to wall remodeling.

