

UMR 1056 (UDEAR)

Pr Guy SERRE
**Différenciation Epithéliale
et Autoimmunité Rhumatoïde**



U1056 INSERM - Université Toulouse III
Hôpital Purpan
Place Dr Baylac - TSA 40031
31059 TOULOUSE cedex 9
Tél. : +33 5 61 15 84 03
Fax : +33 5 61 49 90 36
E-Mail : guy.serre@inserm.fr

Inserm

Délégation régionale

Midi-Pyrénées, Limousin

Créée par le CNRS et l'Université Paul Sabatier en 2003, l'U1056 a obtenu le label INSERM le 1er janvier 2011. Elle a été recréée sous forme d'unité mono-équipe le 1er janvier 2016. Elle est constituée de 4 groupes de recherche et rassemble 40 personnes. Ses travaux allient recherche fondamentale et recherche clinique grâce au rapprochement avec les services de Biologie Cellulaire, Dermatologie, Ophtalmologie, Génétique et Rhumatologie du CHU de Toulouse. Ils s'articulent autour des 4 axes suivants :

- diagnostic, physiopathologie et thérapie de la polyarthrite rhumatoïde
- différenciation terminale des épithéliums (épiderme et épithéliums oculaires)
- physiopathologie des ichtyoses et des maladies inflammatoires de la peau
- physiopathologie et génétique des maladies oculaires.

Objectif scientifique

De nombreux arguments plaident en faveur d'un rôle majeur de l'autoimmunité anti-protéines citrullinées dans la physiopathogénie rhumatoïde. Nous décryptons les voies par lesquelles les auto-anticorps anti-protéines citrullinées et les complexes immuns qu'ils forment, induisent et entretiennent l'inflammation articulaire. Nous améliorons régulièrement les performances diagnostiques des tests de détection de ces auto-anticorps et voulons déterminer leurs valeurs pronostique et prédictive de la réponse aux traitements. Nous souhaitons développer de nouvelles approches d'immunothérapie suppressive spécifique.

Par ailleurs, notre objectif est de poursuivre la description des bases moléculaires de la cornification, dernière étape de la différenciation terminale du kératinocyte épidermique. Parmi les protéines identifiées par des approches transcriptomique et protéomique, nous étudions plus spécifiquement celles qui sont impliquées dans la formation de l'enveloppe cornée, la régulation du trafic vésiculaire et la desquamation. Nous explorons en parallèle les mécanismes pathogéniques de l'Eczéma, des Ichtyoses congénitales autosomiques récessives et de deux maladies rares du cheveu. Enfin, nous cherchons à identifier les gènes responsables des anomalies du développement embryonnaire de l'oeil par une approche gène-candidat, en recherchant des micro-remaniements chromosomiques ou en utilisant des techniques d'analyse transcriptomique et d'analyse de l'exome par séquençage à haut débit. Les mutations nouvelles sont validées grâce à un modèle de poisson-zèbre. Nous nous proposons aussi de caractériser les programmes de différenciation terminale des épithéliums cornéen et conjonctivaux, prérequis à la compréhension des pathologies de la surface oculaire.

Retombées attendues en santé

Les travaux de recherche en cours devraient permettre une meilleure compréhension des mécanismes physiopathologiques, le développement de nouveaux outils de diagnostic et la découverte de nouvelles cibles ou stratégies thérapeutiques pour la polyarthrite rhumatoïde, les maladies inflammatoires de la peau et les pathologies oculaires.

Mots clés

Génétique, auto-anticorps, immunopathologie, biologie cutanée, inflammation, biologie cellulaire, biochimie, transcriptome, protéome, exome, modifications post-traductionnelles, enzymes, trafic intracellulaire.

Formation à la recherche

Accueil de stagiaires de BTS et DUT, de nombreux étudiants de M1, M2 et doctorats et de post-doctorants.

Coopérations / Partenariats

Coopérations régionales et nationales :

- Centres de référence nationaux des maladies rares de la peau Bordeaux-Toulouse et du kératocône.
- Pr T Levade et Dr A Merdes, (Toulouse), Pr J Roudier (Marseille), Pr J-L Pasquali (Strasbourg), Pr J-M Rozet et J. Kaplan (Paris)...

Coopérations internationales :

- De nombreuses collaborations universitaires en Europe (Patras, Heidelberg, Bonn, Kiel, Amsterdam, Genève, Oxford, Londres, etc.), au Japon (Ibaraki, Chiba, Nagoya, Tsukuba et Asahikawa) et aux USA.
- "European Epidermal Barrier Research Network".

Partenariats industriels :

- BioMérieux, Pierre Fabre, BASF, Lucas Meyer, ...

Principales publications du laboratoire

- Pellerin L, Paul C, Schmitt AM, Serre G, Simon M. Bleomycin hydrolase down-regulation in lesional skin of adult atopic dermatitis patients is independent of FLG gene mutations. *J Allergy Clin Immunol*, 134:1459-1461, 2014.
- Clavel C, Ceccato L, Anquetil F, Serre G, Sebbag M. Among human macrophages polarized to different phenotypes, the M-CSF-oriented cells present the highest pro-inflammatory response to the rheumatoid arthritis-specific immune complexes containing ACPA. *Ann Rheum Dis*, 75:2184-2191, 2016.
- Chassaing N, Davis EE, McKnight KL, Niederritter AR, Causse A, David V, Desmaison A, Lamarre S, Vincent-Delorme C, Pasquier L, Coubes C, Lacombe D, Rossi M, Dufier JL, Dollfus H, Kaplan J, Katsanis N, Etchevers HC, Faguer S, Calvas P. Targeted resequencing identifies PTCH1 as a major contributor to ocular developmental anomalies and extends the SOX2 regulatory network. *Genome Res*, 26:474-485, 2016.
- Pichery M, Huchencq A, Sandhoff R, Severino-Freire M, Zaaoui S, Opálka L, Levade T, Soldan V, Bertrand-Michel J, Lhuillier E, Serre G, Maruani A, Mazereeuw-Hautier J, Jonca N. PNPLA1 defects in patients with autosomal recessive congenital ichthyosis and KO mice sustain PNPLA1 irreplaceable function in epidermal omega-O-acylceramide synthesis and skin permeability barrier. *Hum Mol Genet*, 26:1787-1800, 2017.

UMR 1056 (UDEAR)

Pr Guy SERRE
**Epithelial Differentiation
and Rheumatoid Autoimmunity**



U1056 INSERM - University of Toulouse III
Hôpital Purpan
Place Dr Baylac - TSA 40031
31059 TOULOUSE cedex 9
FRANCE
Tel.: +33 5 61 15 84 03
Fax : +33 5 61 49 90 36
E-Mail : guy.serre@inserm.fr

Inserm

Regional Authority

Midi-Pyrénées, Limousin

Created by the CNRS and University Paul Sabatier in 2003, U1056 awarded the INSERM label on the January 1, 2011. It was recreated in the form of a mono-team unit on the January 1, 2016. It consists of 4 research groups and brings together 40 people. His works combine fundamental research and clinical research through closer links with the departments of Cell Biology, Dermatology, Ophthalmology, Genetics and Rheumatology of the Toulouse University Hospital. They revolve around the 4 following themes:

- diagnosis, pathophysiology and therapy of Rheumatoid Arthritis
- terminal differentiation of epithelia (epidermis and ocular epithelia)
- pathophysiology of Ichthyoses and inflammatory skin diseases-
- pathophysiology and genetics of eye diseases.

Scientific objective

Numerous arguments favor a role of anti-citrullinated proteins autoimmunity in rheumatoid pathogenesis. We now want to decipher the pathways by which autoantibodies to citrullinated proteins and immune complexes they form, induce and maintain joint inflammation. We continually improve the performances of diagnostic tests for detecting these autoantibodies and we determine their prognostic value, and their interest to predict the response to treatments. Moreover we work to develop new therapeutic approaches.

Furthermore, our goal is to continue the description the molecular basis of cornification, the last stage of keratinocyte terminal differentiation. Among the proteins that we identified by transcriptomic and proteomic approaches, we study more specifically those that are involved in the formation of cornified envelopes, in the regulation of vesicular trafficking and in desquamation. On the other hand, we explore the pathogenesis of Eczema, of autosomal recessive congenital Ichthyoses and of two rare hair diseases.

Finally, we seek to identify the genes responsible for the anomalies of the embryonic development of the eye, by a candidate gene approach, by searching for chromosomal micro-rearrangements or using high throughput transcriptomic and exome sequencing analyses. The new identified mutations are validated through a zebrafish model. We also characterize the programs of terminal differentiation of the corneal and conjunctival epithelia, a prerequisite to understanding the pathologies of the eye's surface.

Expected health effects

Research in progress should allow a better understanding of pathophysiological mechanisms, the development of new diagnostic tools and the discovery of new targets and therapeutic strategies in the field of rheumatoid arthritis, inflammatory skin diseases and ocular defects.

Key words

Genetics, immunopathology, autoantibodies, dermatology, inflammation, cell biology, biochemistry, transcriptomic, proteomic, exome, posttranslational modifications, enzymes, intracellular trafficking.

Research training

Welcome of trainees from BTS and DUT, of many students of Master1, Master 2 and PhD, and also of post-doctorates.

Cooperation and Partnerships

Regional and national cooperations:

- National reference centers "Maladies rares de la peau" (Bordeaux-Toulouse), and "Keratocone" (Toulouse).
- Pr T Levade and Dr A Merdes, (Toulouse), Pr J Roudier (Marseille) and Pr C. Jorgensen (Montpellier), Pr J-M Rozet et J. Kaplan (Paris)...

International cooperations:

- Many academic collaborations in Europe (Patras, Heidelberg, Bonn, Kiel, Amsterdam, Genève, Oxford, Londres, Stockholm, etc.), Japan (Ibaraki, Chiba, Nagoya, Tsukuba et Asahikawa) and USA.
- European Epidermal Barrier Research Network.

Industrial partnerships:

- BioMérieux, Pierre Fabre, BASF, Lucas Meyer, ...

Principal laboratory publications

- Pellerin L, Paul C, Schmitt AM, Serre G, Simon M. Bleomycin hydrolase down-regulation in lesional skin of adult atopic dermatitis patients is independent of FLG gene mutations. *J Allergy Clin Immunol*, 134:1459-1461, 2014.
- Clavel C, Ceccato L, Anquetil F, Serre G, Sebbag M. Among human macrophages polarized to different phenotypes, the M-CSF-oriented cells present the highest pro-inflammatory response to the rheumatoid arthritis-specific immune complexes containing ACPA. *Ann Rheum Dis*, 75:2184-2191, 2016.
- Chassaing N, Davis EE, McKnight KL, Niederriter AR, Causse A, David V, Desmaison A, Lamarre S, Vincent-Delorme C, Pasquier L, Coubes C, Lacombe D, Rossi M, Dufier JL, Dollfus H, Kaplan J, Katsanis N, Etchevers HC, Faguer S, Calvas P. Targeted resequencing identifies PTCH1 as a major contributor to ocular developmental anomalies and extends the SOX2 regulatory network. *Genome Res*, 26:474-485, 2016.
- Pichery M, Hucheq A, Sandhoff R, Severino-Freire M, Zaafour S, Opálka L, Levade T, Soldan V, Bertrand-Michel J, Lhuillier E, Serre G, Maruani A, Mazereeuw-Hautier J, Jonca N. PNPLA1 defects in patients with autosomal recessive congenital ichthyosis and KO mice sustain PNPLA1 irreplaceable function in epidermal omega-O-acylceramide synthesis and skin permeability barrier. *Hum Mol Genet*, 26:1787-1800, 2017.