

## Rôle des interactions entre les nocicepteurs et les mastocytes dans le développement de l'inflammation cutanée

La peau est un organe complexe hébergeant diverses cellules immunitaires et innervé par un réseau de neurones sensoriels nociceptifs. La perturbation de l'homéostasie de cet organe peut contribuer au développement de pathologies inflammatoires cutanées associées à une immunité de type 2 exacerbée, comme dans la dermatite atopique (DA). La DA est une pathologie inflammatoire chronique de type 2 caractérisée par des démangeaisons sévères et une hypersensibilité à des substances environnementales comme les acariens de poussière.

Les mastocytes sont des cellules effectrices spécialisées qui, suite à leur activation par différents stimuli, dégranulent et libèrent des médiateurs pro-inflammatoires. Situées en contact étroit avec les terminaisons nerveuses, ces cellules captent un panel de signaux provenant de ces fibres via les récepteurs qu'elles expriment, particulièrement le récepteur MRGPRB2 liant les substances cationiques, y compris la substance P. La substance P est un neuropeptide produit par une sous-population de neurones peptidergiques, aussi appelés nocicepteurs, exprimant le gène *Tac1* codant le précurseur de cette substance, et le canal cationique TRPV1.

En se basant sur des données cliniques de patients atteints de DA montrant un enrichissement de ces types cellulaires, nous avons émis l'hypothèse qu'un dialogue entre les nocicepteurs et les mastocytes pourrait jouer un rôle clé dans l'inflammation cutanée. Pour tester cette hypothèse, nous avons utilisé un modèle murin d'inflammation cutanée qui consiste en la sensibilisation répétée de souris avec deux antigènes fréquemment trouvés dans la peau lésionnelle de patients atteints de DA, l'acarien *Dermatophagoides farinae* et l'entérotoxine SEB de *Staphylococcus aureus*. Les souris traitées ont développé des lésions cutanées sévères de type DA et une réponse immunitaire de type 2 systémique et spécifique des acariens utilisés. En l'absence de neurones TRPV1<sup>+</sup>, de substance P, ou de mastocytes MRGPRB2<sup>+</sup>, les souris ont été majoritairement protégées de l'inflammation. Enfin, par imagerie intravitale, nous avons observé que l'injection des acariens de poussière dans la peau activait les nocicepteurs à produire la substance P qui, à son tour, induisait la dégranulation des mastocytes adjacents par l'intermédiaire de l'activation du récepteur MRGPRB2.

Dans l'ensemble, mes travaux de thèse montrent que les nocicepteurs cutanés TRPV1<sup>+</sup> *Tac1*<sup>+</sup> et les mastocytes MRGPRB2<sup>+</sup> forment des clusters capables de détecter des allergènes et déclencher une inflammation allergique de la peau. Dans la continuité de ces découvertes, nous étudions actuellement comment le stress prénatal peut avoir des effets durables sur la santé, notamment au niveau de l'homéostasie de la peau. Nos données préliminaires indiquent que le stress prénatal, non seulement perturbe le système immunitaire cutané, mais aussi dérégule la perception de sensations mécaniques dans les souris adultes. Mes travaux se tournent dès à présent vers la compréhension des mécanismes sous-jacents qui régulent ce phénomène biologique.

# Mast cells and sensory neurons are key actors in skin inflammation

