

# THESE DE DOCTORAT DE

NANTES UNIVERSITE

ECOLE DOCTORALE N° 605

*Biologie-Santé*

Spécialité : Biologie Cellulaire, Biologie du Développement

Par

**Hugo BERGEREAU**

## Identification du rôle de la GTPase RAC1 dans l'éosinophile au cours de l'asthme sévère

Thèse présentée et soutenue à Nantes, le 7 novembre 2025

Unité de recherche : UMR 6291/1087 l'institut du thorax

### Rapporteurs avant soutenance :

Mustapha SI-TAHAR	Directeur de recherche, Faculté de médecine de Tours
Thomas TRIAN	Professeur des Universités, Université de Bordeaux

### Composition du Jury :

Président :

Examineurs : Mustapha SI-TAHAR  
Thomas TRIAN  
Laure DUMOUTIER  
Christophe DESMET  
Patricia Lemarchand

Directeur de Recherche, Faculté de médecine de Tours  
Professeur des Universités, Université de Bordeaux  
Professor, Université Catholique de Louvain  
Associate Professor, Université de Liège

Dir. de thèse : Vincent SAUZEAU

Professeure des Universités – Praticien Hospitalier, Nantes Université  
Directeur de Recherche, Université de Nantes

## **Titre : Identification du rôle de la GTPase RAC1 dans l'éosinophile au cours de l'asthme sévère**

**Mots clés :** RAC1, asthme sévère, éosinophile, dégranulation, hyper-réactivité

**Résumé :** L'asthme est une maladie chronique des voies respiratoires caractérisée par une inflammation exacerbée, un remodelage tissulaire et une hyper-réactivité bronchique. Les formes sévères résistantes aux traitements conventionnels nécessitent de nouvelles approches thérapeutiques.

Mon équipe d'accueil a démontré, dans un modèle murin d'asthme sévère, que la GTPase RAC1 est active dans l'infiltrat inflammatoire.

Les principaux objectifs de ma thèse ont été d'identifier les populations cellulaires concernées par l'activation de RAC1, et de définir le rôle de la GTPase dans ces cellules au cours de l'asthme sévère.

Dans le protocole de recherche clinique NARACAS (NCT NCT03325088), je démontre dans des biopsies bronchiques que RAC1 est active dans les éosinophiles. Ces cellules sont connues pour leur fonction toxique de dégranulation au cours de l'asthme

et de l'asthme sévère. À l'aide d'approches biochimiques, je démontre que l'activation de RAC1 entraîne une voie de signalisation calcique qui stimule la migration vésiculaire lors de la dégranulation des éosinophiles. De plus, la délétion de l'expression de RAC1 réduit le remodelage des voies aériennes ainsi que l'hyperréactivité bronchique dans un modèle murin d'asthme allergique sévère.

Dans l'ensemble, ces résultats démontrent que RAC1 est un acteur majeur de la fonction des éosinophiles dans l'asthme sévère. De plus, cette étude contribue à valider RAC1 comme cible pertinente pour lutter contre le remodelage des voies respiratoires et l'hyperréactivité au cours de l'asthme.

## **Title : Identification of the role of RAC1 GTPase in eosinophils during severe asthma**

**Keywords :** RAC1, severe asthma, eosinophil, degranulation, hyperreactivity

**Abstract :** Asthma is a chronic airway disease characterized by exacerbated inflammation, tissue remodeling, and bronchial hyper-responsiveness. Severe forms are resistant to conventional treatments and require new therapeutic approaches.

My host team demonstrated in a mouse model of severe asthma that the GTPase RAC1 is active in the inflammatory infiltrate.

The main objectives of my thesis were to identify the cell populations involved in RAC1 activation and to define the role of GTPase in these cells during severe asthma.

In the clinical research protocol NARACAS (NCT NCT03325088), I demonstrate in bronchial biopsies that RAC1 is active in eosinophils. These cells are known for their toxic function of degranulation during

asthma and severe asthma. By using biochemical approaches I demonstrate that RAC1 activation induced a calcium signaling pathway which stimulates the vesicles trafficking during eosinophil degranulation. Furthermore, deletion of RAC1 expression reduces airway remodeling and hyper-responsiveness in a mouse model of severe allergic asthma.

Taking together, these results demonstrate that RAC1 is a main actor of eosinophil function during severe asthma. In addition, this study contributes to validate RAC1 as a relevant target to fight against airway remodeling and hyper-responsiveness during asthma.