

FICHE SUJET DE THESE

Sujet N° (à remplir par l'ED) :	FINANCEMENT : <input checked="" type="checkbox"/> Demandé <input type="checkbox"/> Acquis	Origine du financement :
Titre de la thèse : Rôle des interactions lymphocytes T / cellules gliales entériques dans le développement de la récurrence post-opératoire.		3 mots-clés : Maladie de Crohn Système nerveux entérique Neuro-immunologie
Unité/équipe encadrante : INSERM UMR1235, TENS		
Directeur de thèse : Philippe Naveilhan		N° de tél : 02 40 41 28 86 Mail : philippe.naveilhan@univ-nantes.fr
Contexte socioéconomique et scientifique (env. 10 lignes) En dépit d'un important arsenal thérapeutique, de nombreux patients atteints de la maladie de Crohn (MC) nécessitent, après plusieurs années de traitement, une résection chirurgicale, et le risque de récurrence post-opératoire (RPO) est élevé. Un des facteurs de risque de récurrence post-opératoire précoce est la présence de plexites myentériques au niveau de la marge de résection proximale. Il est donc important de comprendre les mécanismes à la base de la formation de ces plexites qui se caractérisent par une accumulation de cellules immunes au niveau des ganglions nerveux de l'intestin. Des avancées ont récemment réalisées dans ce domaine puisque notre laboratoire a révélé une augmentation sélective des interactions entre les cellules gliales entériques (CGE) et les lymphocytes T (LT) chez les patients atteints de la maladie de Crohn (Pabois J et al. J Neuroimmunol. 2020).		
Hypothèses et questions posées (env. 8 lignes) Nos résultats préliminaires montrent qu' <i>in vitro</i> , les interactions entre des CGE et des lymphocytes T d'origine humaine ou murine, sont favorisées par des conditions pro-inflammatoires et que ces interactions impliquent les molécules d'adhésion ICAM-1/LFA-1. L'implication d'ICAM-1/LFA-1 dans les interactions CGE-lymphocytes T a été confirmée <i>in vivo</i> chez la souris. A présent, il reste à caractériser l'impact de ces interactions sur le phénotype des CGE et des lymphocytes T dans le but de comprendre comment les plexites peuvent favoriser la récurrence post-opératoire en cas de maladie de Crohn. En particulier, nous étudierons l'impact des interactions CGE- lymphocytes T sur la production de molécules pro-ou anti-inflammatoires par les CGE ainsi que sur l'orientation des lymphocytes T.		
Grandes étapes de la thèse (env. 12 lignes) Dans un premier temps, nous analyserons la production de chimiokines et de cytokines dans des cultures simples de CGE et de lymphocytes T CD4 murins, que nous comparerons à leur production dans des co-cultures réalisées en contact direct ou séparées par une membrane perméable (Transwell). L'impact des co-cultures sur l'orientation des lymphocytes T CD4 (Th1, Th17, Th22, Treg) sera, quant à lui, étudié grâce à l'analyse de l'expression de facteurs de transcription et de cytokines spécifiques des différents phénotypes. Les analyses seront réalisées par cytométrie en flux, ELISA, western blot ou qPCR. Dans un second temps, les résultats obtenus sur les cellules murines seront infirmés ou confirmés sur des cultures préparées à partir de lymphocytes T d'origine humaine et des CGE issues de patients contrôles ou atteints de la maladie de Crohn. En fonction des résultats obtenus sur les cultures d'origine murine ou humaine, nous étudierons les mécanismes de régulation les plus pertinents. La dernière étape sera basée sur l'analyse de coupes transmursales d'iléon issues de patients contrôle ou atteints de maladie de Crohn. En particulier, nous rechercherons et quantifierons les molécules et les sous-types cellulaires d'intérêt au sein des plexites myentériques afin de mettre en évidence les différences entre patients contrôles et patients Crohn mais également entre les patients qui ont ou n'ont pas récidivé après une résection iléocolique. Ce travail permettra de mieux comprendre les conséquences physiopathologiques des interactions entre CGE et lymphocytes T, notamment en cas de maladie de Crohn.		
Compétences scientifiques et techniques requises par le candidat (2 lignes) Le ou la candidat(e) devra avoir des connaissances de base sur le système nerveux digestif et le système immunitaire. D'un point de vue technique, il/elle devra avoir une connaissance des techniques d'immunohisto/cytochimie, de western blot, de qPCR et de cytométrie en flux. Une connaissance des méthodes de culture cellulaire de cellules neurales et immunitaires est souhaitable.		
Trois publications de l'équipe d'accueil relatives au domaine (cinq dernières années) - Belarif L*, Danger R*, Kermarrec L*, Nèrrière-Daguin V, Pengam S, Durand T, Mary C, Kerdreux E, Gauttier V, Kucik A, Thepenier V, Martin JC, Chang C, Rahman A, Guen NS-L, Braudeau C, Abidi A, David G, Malard F, Takoudju C, Martinet B, Gérard N, Neveu I, Neunlist M, Coron E, MacDonald TT, Desreumaux P, Mai H-L, Le Bas-Bernardet S, Mosnier J-F, Merad M, Josien R, Brouard S, Souillou J-P, Blancho G, Bourreille A, Naveilhan P*, Vanhove B*, Poirier N*. 2019. IL-7 receptor influences anti-TNF responsiveness and T cell gut homing in inflammatory bowel disease. J Clin Invest 130. * equal contribution - Pabois J, Durand T, Le Berre C, Gonzales J, Neunlist M, Bourreille A, Naveilhan P, Neveu I. 2020. T cells show preferential adhesion to enteric neural cells in culture and are close to neural cells in the myenteric ganglia of Crohn's patients. Journal of Neuroimmunology: 577422. - Durand T, Paul-Gilloteaux P, Gora M, Laboudie L, Coron E, Neveu I, Neunlist M*, Naveilhan P*. 2023. Visualizing enteric nervous system activity through dye-free dynamic full-field optical coherence tomography. Commun Biol 6:236. * equal contribution		
Collaborations nationales et internationales Grégory Bouchaud, INRAE-BIA, Nantes, Fr ; Michalina Gora, Wyss center, Genève, Ch ; Kulmira Nurgali, Victoria University, Melbourne, Au.		