

**FICHE SUJET DE THESE**

Sujet N° (à remplir par l'ED) :	<b>FINANCEMENT :</b> <input type="checkbox"/> Demandé <input checked="" type="checkbox"/> Acquis	<b>Origine du financement :</b> Projet européen MITI2
Titre de la thèse : (Hors Concours – Université de Nantes) <b>HC-UN- Développement de stratégies d'immunothérapie en pathologie inflammatoire intestinale à l'aide de modèles d'organoïdes</b>		3 mots-clés : Inflammation intestinale ; Immunothérapie ; modèle ex vivo d'organoïdes
Unité/équipe encadrante : <b>INCIT Inserm UMR 1302, Nantes</b>		
Directeur de thèse : <b>Anne Jarry</b>		N° de tél : 02 28 08 02 48 Mail : anne.jarry@univ-nantes.fr
<u>Contexte socioéconomique et scientifique (env. 10 lignes) :</u>  L'homéostasie intestinale est gouvernée par des interactions complexes et finement régulées entre la barrière épithéliale, les cellules immunitaires effectrices et régulatrices et le microbiote. La dérégulation de ces interactions aboutit à une inflammation aiguë puis chronique, impliquant en partie l'inflammasome, et pouvant évoluer vers un processus de carcinogenèse. Les lymphocytes T régulateurs (Treg), population cellulaire très hétérogène, jouent un rôle essentiel dans le maintien de l'homéostasie. L'INCIT a mis en évidence pour la première fois un sous-type particulier de Treg n'exprimant pas FoxP3 mais exprimant le CD4 et la chaîne alpha du CD8, nommé Treg DP8 $\alpha$ , induit par une bactérie du microbiote. Ces Treg DP8 $\alpha$ , dont l'activité régulatrice dépend de la voie purinergique, impliquant les ectonucléotidases CD39 et CD73 et qui module l'inflammasome, sont particulièrement abondants dans la muqueuse colique humaine normale et se retrouvent diminués dans le sang de patients atteints de maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI). Dans un modèle de souris humanisée, ces Treg DP8 $\alpha$ ont un effet protecteur contre des lésions de colite induite. Cette population régulatrice immunosuppressive pourrait ainsi constituer une cible thérapeutique prometteuse dans les pathologies inflammatoires chroniques intestinales qui affectent la qualité de vie de plus de 250 000 personnes en France.		
<u>Hypothèses et questions posées (env. 8 lignes) :</u>  Dans ce contexte, notre hypothèse de travail est qu'une stratégie de thérapie cellulaire / immunothérapie utilisant les Treg DP8 $\alpha$ pourrait être développée dans les pathologies inflammatoires intestinales.  Ce travail de thèse a pour but de : <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Caractériser cette population régulatrice Treg DP8<math>\alpha</math> chez les patients atteints de pathologies inflammatoires intestinales (MICI), à différentes phases de la maladie, en comparaison avec des sujets sains ;</li> <li>2) Etudier l'implication de la voie purinergique dans l'activité des DP8<math>\alpha</math> et ses interactions avec la voie de l'inflammasome ;</li> <li>3) Développer un modèle préclinique de culture d'organoïdes intestinaux en situation inflammatoire, traités soit avec des anti-inflammatoires classiquement utilisés, soit avec des Treg DP8<math>\alpha</math>.</li> </ol>		
<u>Grandes étapes de la thèse (env. 12 lignes) :</u>  Cette thèse sera réalisée dans le cadre d'un projet européen (MITI <sup>2</sup> ), en collaboration étroite entre les laboratoires Inserm U1302 (Nantes) et U1113 (Strasbourg) (co-direction de thèse). Cette étude, réalisée chez l'Homme, est basée sur des biocollections de prélèvements de patients d'ores et déjà établies ou qui seront inclus prospectivement.  Les grandes étapes de cette thèse seront les suivantes : <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Caractérisation approfondie des Treg DP8<math>\alpha</math> isolés de muqueuses provenant de patients atteints de pathologies inflammatoires, en zones inflammatoires versus non inflammatoires, en comparaison avec des muqueuses coliques normales. Un intérêt particulier sera porté sur le rôle de la voie purinergique et de l'inflammasome dans la modulation de l'activité de ces Treg DP8<math>\alpha</math>. De plus, des analyses transcriptomiques et protéomiques devraient permettre d'identifier des sous-groupes de patients qui pourraient bénéficier d'une immunothérapie utilisant ces cellules régulatrices Treg DP8<math>\alpha</math>.</li> <li>2) Développement d'un modèle préclinique d'organoïdes épithéliaux établis à partir de pièces opératoires ou de biopsies de patients atteints de MICI et de patients contrôles. Après caractérisation et amplification, ces organoïdes seront soumis ou non à un cocktail inflammatoire, puis traités avec des agents pharmacologiques classiques (5ASA, anti-TNF<math>\alpha</math>) ou avec des Treg DP8<math>\alpha</math>. Ce modèle de co-culture devrait permettre de déterminer si les Treg DP8<math>\alpha</math> peuvent être utilisés en thérapie cellulaire lors de l'inflammation intestinale.</li> </ol>		

Compétences scientifiques et techniques requises par le candidat (2 lignes) :

Le candidat devra avoir de bonnes connaissances en immunologie et en physiopathologie intestinale, ainsi que des compétences en culture cellulaire, cytométrie en flux multiparamétrique, biologie cellulaire et moléculaire.

3 publications de l'équipe d'accueil relatives au domaine (5 dernières années) :

1. **Godefroy E**, Alameddine J, Montassier E, Mathé J, Desfrancois-Noël J, Marec N, Bossard C, **Jarry A**, Bridonneau C, Le Roy A, Sarrabayrouse G, Kerdreux E, Bourreille A, Sokol H, Jotereau F, Altare F. Expression of CCR6 and CXCR6 by Gut-Derived CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>α</sup><sup>+</sup> T-Regulatory Cells, Which Are Decreased in Blood Samples From Patients With Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterology*. 2018 Oct;155(4):1205-1217. doi: 10.1053/j.gastro.2018.06.078.
2. Jotereau F, Alameddine J, Teusan R, Pédrón A, Jouand N, Altare F, **Godefroy E**. Human gut microbiota-reactive DP8 $\alpha$  regulatory T cells, signature and related emerging functions. *Front Immunol*. 2022 Nov 21;13:1026994. doi: 10.3389/fimmu.2022.1026994.
3. Ducoin K\*, Bilonda-Mutala L\*, Deleine C, Oger R, Duchalais E, Jouand N, Bossard C, **Jarry A**\*, Gervois-Segain N\*. Defining the Immune Checkpoint Landscape in Human Colorectal Cancer Highlights the Relevance of the TIGIT/CD155 Axis for Optimizing Immunotherapy. *Cancers (Basel)*. 2022 Aug 31;14(17):4261.
4. Bilonda-Mutala L, Deleine C, Karakachoff M, Dansette D, Ducoin K, Oger R, Rousseau O, Podevin J, Duchalais E, Fourquier P, Thomas WEA, Gourraud PA, Bennouna J, Brochier C, Gervois N, Bossard C, **Jarry A**. The Caspase-1/IL-18 Axis of the Inflammasome in Tumor Cells: A Modulator of the Th1/Tc1 Response of Tumor-Infiltrating T Lymphocytes in Colorectal Cancer. *Cancers (Basel)*. 2021 Jan 7;13(2):189.

Collaborations nationales et internationales :

Isabelle Gross (Inserm U1113, Strasbourg), Mathias Chamailard (Inserm U1003, Lille)