

FICHE SUJET DE THESE

Sujet N° (à remplir par l'ED) :	FINANCEMENT : <input checked="" type="checkbox"/> Demandé <input type="checkbox"/> Acquis	Origine du financement : ED
Titre de la thèse : Role des lymphocytes T régulateurs induits par le microbiote intestinal en transplantation		3 mots-clés : Lymphocytes T régulateurs, Microbiote intestinal, Transplantation
Unité/équipe encadrante : INSERM UMR1302 – INCIT, équipe 1 (F. Altare)		
Directeur de thèse : Frédéric Altare Co-encadrante : Emmanuelle Godefroy		N° de tél : 06 31 49 09 74 Mail : frederic.altare@inserm.fr
<p><u>Contexte socioéconomique et scientifique (env. 10 lignes) :</u></p> <p>La perturbation de la composition du microbiote intestinal, appelé dysbiose, est associée à plusieurs pathologies dont certaines sont des complications graves fréquemment observées après greffe/transplantation allogénique. Deux de ces complications, la réaction du greffon contre l'hôte (GvHD) et le rejet de greffe de rein ont particulièrement été associées à une faible abondance du commensal <i>Faecalibacterium prausnitzii</i>. De façon intéressante, notre équipe a identifié une nouvelle population de lymphocytes T régulateurs (Treg), appelés DP8α, réactifs à cette même bactérie, <i>F. prausnitzii</i>. De plus, nos résultats préliminaires montrent une altération de ces Treg DP8α en termes de fréquence et/ou de potentiel suppresseur chez ces patients, par rapport à des patients ne développant pas ces complications ou bien à des individus sains. Ces résultats suggèrent donc un rôle protecteur des Treg DP8α contre la GvHD et le rejet de greffe de rein, hypothèse d'autant plus vraisemblable qu'un défaut de la voie purinergique dépendante de CD39 et CD73, voie dont nous avons montré qu'elle contrôlait la fonction suppressive des Treg DP8α, a été mis en cause par plusieurs équipes dans ces deux maladies.</p>		
<p><u>Hypothèses et questions posées (env. 8 lignes) :</u></p> <p>Ce projet de Thèse étudiera le rôle des Treg DP8α spécifiques de <i>Faecalibacterium prausnitzii</i> dans la protection contre la GvHD et le rejet de greffe et à en identifier le(s) mécanisme(s) sous-jacent(s). Notre hypothèse privilégiée serait, qu'après transplantation, les Treg DP8α répondraient de manière croisée à des allo-antigènes, limitant ainsi l'inflammation. Pour tester cela, des couples donneur/receveur seront utilisés afin de déterminer directement la potentielle réactivité allogénique des Treg DP8α. Le répertoire T de ces DP8α sera également étudié avant et après transplantation afin d'identifier de potentielles amplifications clonales qui démontrerait l'activation de certains clones DP8α par la transplantation. En outre, des biomarqueurs spécifiques seront recherchés afin de détecter ces cellules, par exemple, sur des biopsies. Enfin, toutes ces données seront corrélées avec les données cliniques des patients étudiés afin de déterminer plus précisément leur fonction avant d'envisager leur éventuelle utilisation diagnostique, pronostique et/ou thérapeutique.</p>		
<p><u>Grandes étapes de la thèse (env. 12 lignes) :</u></p> <p>Des PBMC dérivés de couples donneur/receveur permettront de déterminer s'il existe une allo-réactivité des Treg DP8α 1/ directement par co-cultures allogéniques, 2/ par séquençage du TCRβ des Treg DP8α avant et après transplantation et 3/ par production de clones DP8α issus des patients et caractérisation de leurs spécificités/réactivités et de leur fonction.</p> <p>De plus, l'étude des réponses de ces Treg DP8α issus de patients à différentes souches de <i>F. prausnitzii</i> ou d'autres bactéries du microbiote intestinal permettront d'aborder la potentielle implication d'une activation microbiotique dans la modulation de la population DP8α.</p> <p>De façon intéressante, l'étude des réponses de clones DP8α à différentes souches bactériennes, comme décrite ci-dessus, permettrait également d'amorcer l'identification des antigènes reconnus par les Treg DP8α par des approches d'alignement de séquences. Les séquences d'intérêt seraient ensuite criblées directement afin de déterminer les antigènes et épitopes reconnus.</p> <p>Aussi, de nombreuses molécules identifiées par RNA-seq pourraient permettre de différencier les Treg DP8α d'autres Treg ou populations T. Ces candidats, seuls ou en combinaison, seront évalués pour leur capacité à identifier les Treg DP8α sur, par exemple, des biopsies afin d'étudier les rôles et la distribution de ces cellules dans les tissus affectés par ces maladies.</p> <p>Enfin, l'ensemble des résultats issus des patients étudiés sera corrélé avec les données cliniques des patients afin de déterminer les caractéristiques « DP8α » associées aux différentes évolutions cliniques.</p>		
<p><u>Compétences scientifiques et techniques requises par le candidat (2 lignes) :</u></p> <p>- Master 2 en Immunologie. - Connaissances des techniques nécessaires au projet : culture cellulaire, immuno-marquage, cytométrie en flux multi-</p>		

paramétrique, ELISA...

- Pratique de l'anglais scientifique

- Bio-statistiques

- Immunologie, Bibliographie, présentations orales, rédaction scientifique (publications, demandes de financements, brevets)

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

1. Jotereau F, Alameddine J, Teusan R, Pédrón A, Juand N, Altare F and Godefroy E. **Human gut-derived microbiota-reactive regulatory T cells, signature and related emerging functions.** 2022. *Frontiers in Immunology*. doi: 10.3389/fimmu.2022.1026994.
2. Godefroy E*, Touch S*, Rolhion N*, Oeuvray C, Straube M, Galbert C, Brot L, Chadi S, Ledent T, Chatel JM, Langella P, Jotereau F, Altare F and Sokol H. **Human CD4⁺/CD8 α ⁺ regulatory T cells induced by *Faecalibacterium prausnitzii* protect against intestinal inflammation.** 2022. *JCI Insight*, 7(12):e154722.
3. 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⁺/CD8 α ⁺ T regulatory cells which are decreased in blood samples from patients with inflammatory bowel diseases.** 2018. *Gastroenterology*. 155(4):1205-1217.

Collaborations nationales et internationales :

- Pr Patrice Chevallier, Service d'Hématologie, CHU de Nantes, France
- Pr Magali Giral et Pr Gilles Blancho, ITUN, Nantes, France
- Maat Pharma, Lyon, France
- Pr Harry Sokol, Hôpital St Antoine, Paris France
- Qiagen / Samuel Rulli, RNAseq/NGS, Frederick, MD, USA