

## 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 : <b>C-NU-Etude des signaux impliqués dans l'émergence et la fonction des lymphocytes T CD4 spécifiques d'un antigène hépatique.</b>		3 mots-clés : Réponse antigénique Lymphocytes T CD4 Auto-immunité et foie
Unité/équipe encadrante : CR2TI UMR1064/Equipe 4		
Directeur de thèse : <b>Sophie CONCHON ; co-encadrant : Amédée RENAND</b>		N° de tél : 0240087507 Mail : sophie.conchon@univ-nantes.fr
<u>Contexte socioéconomique et scientifique (env. 10 lignes) :</u> Le foie est un organe aux propriétés immunologiques particulières qui favorisent la tolérance vis-à-vis des antigènes qui y sont présentés. Cependant, des maladies auto-immunes du foie existent avec une incidence croissante (hépatite auto-immune, cholangite biliaire primitive...). Des syndromes hépatiques auto-immuns peuvent aussi émerger lors des immunothérapies anti-cancers ciblant les « check point inhibitors ». Ces deux cas suggèrent une rupture de la tolérance hépatique. Bien qu'il soit admis que lymphocytes T CD4 « helper » (LT CD4) jouent un rôle central dans ces mécanismes immuns, et notamment sur l'émergence d'auto-anticorps, l'étude des LT CD4 auto-réactifs, spécifiques d'un antigène hépatique, reste complexe et très peu renseignée. Depuis plusieurs années, nous avons développé une approche chez l'homme permettant de détecter, isoler et cibler les LT CD4 auto-réactif ayant abouti à l'identification : 1) du profil du transcriptome de ces cellules ; 2) des séquences des TCR auto-réactifs ; et 3) des épitopes reconnus (Renand et al 2020). Nous avons développé en parallèle un modèle murin permettant de suivre et caractériser les différentes étapes de l'émergence de LT CD4 spécifiques d'un antigène hépatique. Nous poursuivons cette étude.		
<u>Hypothèses et questions posées (env. 8 lignes) :</u> Nous émettons l'hypothèse qu'une analyse détaillée des LT CD4 spécifiques d'un antigène hépatique, chez les patients atteints d'une maladie auto-immune du foie et dans notre modèle murin, permettra de mettre en évidence les facteurs moléculaires impliqués dans l'émergence et la fonction des LT CD4 auto-réactifs au niveau du foie. Ces molécules constitueront des nouvelles cibles thérapeutiques pour le développement de nouveaux traitements spécifiques des pathologies auto-immunes du foie.		
<u>Grandes étapes de la thèse (env. 12 lignes) :</u> 1) Quelles sont les conditions de recrutement hépatique des LT CD4 spécifiques de l'antigène ? Pour cela nous utiliserons notre modèle murin qui permet l'expression inductible d'un antigène modèle à la surface des hépatocytes et de suivre la réponse antigène-spécifique grâce à divers outils déjà en place. Une analyse détaillée (phénotype et transcriptome) des LT CD4 spécifiques de l'antigène sera réalisée. 2) Quelles sont les signaux, dépendants des LT CD4 spécifiques de l'antigène, favorisant une attaque immune du foie ? Toujours grâce au modèle murin, nous testerons différentes voies qui, en association avec une expression hépatique de l'antigène favorisent l'agressivité des LT CD4 spécifiques de l'antigène, et donc la destruction hépatique. 3) Quelles sont les cibles moléculaires permettant de contrôler la fonction « agressive » des LT CD4 spécifiques d'un antigène hépatique ? L'analyse des données du transcriptome des LT CD4 auto-réactifs, chez les patients, et des LT CD4 spécifique de l'antigène, dans notre modèle murin, permettra d'identifier des cibles moléculaires pour limiter la fonction « agressive » de ces cellules. Ces cibles seront testées in vitro avec les LT CD4 auto-réactifs humain et in vivo dans notre modèle murin.		
<u>Compétences scientifiques et techniques requises par le candidat (2 lignes) :</u> Rigueur scientifique ; bonnes pratiques de laboratoire ; Master 2 ou équivalent ; expérience et connaissance en immunologie ; bases de la cytométrie en flux et de l'expérimentation chez le rongeur (souris).		
<u>3 publications de l'équipe d'accueil relatives au domaine (5 dernières années) :</u> - Mechanisms of autoimmune hepatitis ; Anaïs Cardon, Sophie Conchon, Amédée Renand ; Curr Opin Gastroenterol. 2021 Mar 1;37(2):79-85. - FB5P-seq: FACS-Based 5-Prime End Single-Cell RNA-seq for Integrative Analysis of Transcriptome and Antigen Receptor Repertoire in B and T Cells; Noudjoud Attaf, Iñaki Cervera-Marzal, Chuang Dong, Laurine Gil, Amédée Renand, Lionel Spinelli, Pierre Milpied; Front Immunol. 2020 Mar 3;11:216. - Integrative molecular profiling of autoreactive CD4 T cells in autoimmune hepatitis; Amédée Renand, Iñaki Cervera-Marzal, Laurine Gil, Chuang Dong, Alexandra Garcia, Erwan Kervagoret, Hélène Aublé, Sarah Habes, Caroline Chevalier, Fabienne Vasseur, Béatrice Clémenceau, Anaïs Cardon, Jean-Paul Judor, Jean-François Mosnier, Florence Tanné, David-Axel Laplaud, Sophie Brouard, Jérôme Gournay, Pierre Milpied, Sophie Conchon ; J Hepatol. 2020 Dec;73(6):1379-1390.		
<u>Collaborations nationales et internationales :</u> - Dr. Pierre Milpied ; Aix Marseille Université, CNRS, Inserm, Centre d'Immunologie de Marseille-Luminy, CIML, Marseille, France - Pr. Mascha Binder ; Department of Internal Medicine IV, Oncology/Hematology, Martin-Luther-University Halle-Wittenberg, Halle, Saale, Germany. - Pr. Ansgar Lohse; First Department of Medicine, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany		