

**FICHE SUJET DE THESE**

Sujet N° (à remplir par l'ED) :	<b>FINANCEMENT :</b> <input type="checkbox"/> Demandé <input checked="" type="checkbox"/> Acquis	Origine du financement : MaaT Pharma (CIFRE)
Titre de la thèse : Lymphocytes T régulateurs DP8α réactifs au microbiote intestinal: rôles dans le traitement de la réaction du greffon contre l'hôte résistante aux stéroïdes par transplantation fécale		3 mots-clés : Immunologie, Lymphocytes T régulateurs, Microbiote, Réaction du greffon contre l'hôte (GvHD)
Unité/équipe encadrante : <b>UMR 1302 INSERM / INCIT – Equipe 1</b>		
Directeur de thèse : <b>Frédéric Altare</b>		N° de tél : 06 31 49 09 74 Mail : frederic.altare@inserm.fr
<u>Contexte socioéconomique et scientifique (env. 10 lignes) :</u> <p>La perturbation de la composition du microbiote intestinal, appelé dysbiose, est associée à plusieurs pathologies dont la réaction du greffon contre l'hôte (GvHD) chez les patients traités pour des cancers hématologiques par transplantation de cellules souches hématopoïétiques allogéniques. De plus, de nombreuses études ont établi une association entre le traitement antibiotique de ces patients et le développement de la GvHD et de la mortalité. En conséquence, la compagnie MaaT Pharma a investigué le potentiel thérapeutique d'une « microbiome ecosystem therapy ». De façon intéressante, un essai clinique de phase 2, basé sur le transfert microbiote particulièrement riche et issu de donneurs regroupés, s'est récemment révélé être efficace pour limiter voire prévenir la GvHD résistante aux stéroïdes et principalement gastro-intestinale. En outre, notre équipe a récemment établi le rôle protecteur des lymphocytes T régulateurs (Treg) spécifiques de <i>Faecalibacterium prausnitzii</i>, appelés DP8α, contre la GvHD dans un modèle murin pré-clinique ainsi que l'altération drastique de ces cellules chez les patients développant une GvHD, par rapport aux patients sans GvHD, aux patients avant transplantation et même à des donneurs sains.</p>		
<u>Hypothèses et questions posées (env. 8 lignes) :</u> <p>Ce projet de Thèse étudiera le rôle des Treg DP8α spécifiques du <i>Clostridium Faecalibacterium prausnitzii</i> dans cette nouvelle approche thérapeutique, ce qui pourrait permettre d'identifier des biomarqueurs d'efficacité. Cette étude caractérisera les Treg DP8α circulants chez les patients répondant ou pas à ce traitement, avant et après transfert de microbiote. Parmi plusieurs questions, l'impact de ce transfert de microbiote sur le nombre, le répertoire et les marqueurs et fonctions de régulation des Treg DP8α, ainsi que la réponse de clones Treg DP8α à différentes compositions microbiotiques seront étudiés. Dans ce même contexte, l'effet de ces compositions sur l'induction cellules dendritiques tolérogènes à l'origine des Treg DP8α sera évalué.</p>		
<u>Grandes étapes de la thèse (env. 12 lignes) :</u> <p>Des PBMC dérivés de patients GvHD traités par microbiothérapie seront criblés pour leurs Treg DP8α par cytométrie en flux. La fréquence/nombre de Treg DP8α circulants, leur répertoire T et leur fonctions suppressives seront déterminés. De plus, leur réponse à <i>F. prausnitzii</i> sera testée. Les caractéristiques de ces cellules DP8α avant et après transplantation seront comparées. L'ensemble de ces données sera corrélé au statut clinique des patients et à la composition des microbiothérapies.</p> <p>Les Treg DP8α sont induits par le microbiote intestinal via les cellules dendritiques (DC) en les rendant tolérogènes. Les effets des échantillons microbiotiques sur la fonction des DC seront donc également déterminés.</p> <p>Les résultats devraient déterminer si les réponses cliniques observées corréleront avec une modulation de la population de Treg DP8α via restauration de l'écosystème microbien. Alternativement, la microbiothérapie fécale pourrait induire l'effet anti-GvHD des Treg DP8α (déjà établi récemment dans un modèle murin) après restauration de l'homéostasie intestinale.</p>		
<u>Compétences scientifiques et techniques requises par le candidat (2 lignes) :</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Master 2 en Immunologie.</li> <li>- Connaissances pour les techniques qui seront utilisées pour ce projet : culture cellulaire, immuno-marquage, cytométrie en flux multi-paramétrique, ELISA.</li> <li>- Pratique de l'anglais scientifique</li> <li>- Bio-statistiques</li> <li>- Immunologie, Bibliographie, présentations orales, rédaction scientifique (publications, demandes de financements, brevets)</li> </ul>		
<u>3 publications de l'équipe d'accueil relatives au domaine (5 dernières années) :</u>		

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<sup>+</sup>/CD8 $\alpha$ <sup>+</sup> regulatory T cells induced by *Faecalibacterium prausnitzii* protect against intestinal inflammation.** 2022. JCI Insight, online ahead of print.

Alameddine J, Godefroy E, Papargyris L, Sarrabayrouse G, Tabiasco J, Bridonneau C, Yazdanbakhsh K, Sokol H, Altare F, Jotereau F. ***Faecalibacterium prausnitzii* skews human DC to prime IL-10-producing T cells through TLR2/6/JNK signaling and IL-10, IL-27, CD39 and IDO-1 induction.** 2019. Front Immunol. 10/143.

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 $\alpha$ <sup>+</sup> 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 :

**Professor Harry Sokol**, Hôpital St Antoine, Paris, France

**Professor Patrice Chevallier**, Service d'Hématologie, CHU de Nantes, France