

FICHE SUJET DE THESE

Sujet N° (à remplir par l'ED) :	FINANCEMENT : <input checked="" type="checkbox"/> Demandé <input type="checkbox"/> Acquis	Origine du financement : CIFRE
Titre de la thèse : Caractérisation des effets régulateurs des cytokines sur la plasticité phénotypique et fonctionnelle des cellules T régulatrices (Treg et exTreg) dans un contexte inflammatoire ou cancéreux.		3 mots-clés : Cytokines Cellules T régulatrices Cancer et Inflammation
Unité/équipe encadrante : CRCI²NA, Equipe 12, Groupe Mocka « Modulation de l'Action des Cytokines »		
Directeur de thèse : Erwan Mortier		N° de tél : 02 28 08 03 04 Mail : erwan.mortier@univ-nantes.fr
<p><u>Contexte socioéconomique et scientifique (env. 10 lignes) :</u></p> <p>Les maladies auto-immunes forment un large ensemble constitué de maladies inflammatoires chroniques déclenchées par la perte de tolérance immunologique de l'organisme face à ses propres constituants et touchent 5 à 10% de la population mondiale, dont 5 millions de personnes en France. Les cellules T régulatrices et effectrices jouent des rôles immunologiques distincts qui contribuent à l'homéostasie immunitaire. Alors que les cellules T effectrices ont la capacité fonctionnelle de protéger l'hôte contre les menaces infectieuses et le cancer, les cellules T régulatrices (Treg) jouent un rôle essentiel dans le contrôle des maladies auto-immunes et de l'inflammation chronique. Dans certaines conditions inflammatoires, les Tregs peuvent perdre leur capacité de suppression pour devenir des cellules T régulatrices épuisées pro-inflammatoires (exTregs), les cytokines jouant un rôle important dans cette conversion. Non seulement les exTregs ne jouent plus leur rôle tolérogénique mais elles peuvent subvertir les cellules T régulatrices traditionnelles pour exacerber l'inflammation. Ainsi, il est primordial de comprendre comment et dans quelles conditions (contexte cytokinique) ces exTregs se développent.</p> <p>L'objectif de cette thèse consiste à élucider les mécanismes d'induction de diverses populations de Tregs (périphériques et tissulaires) et de leur conversion en exTreg selon certains contextes inflammatoires tissulaires particuliers et à collaborer à la conception d'approches thérapeutiques avec une société biopharmaceutique.</p>		
<p><u>Hypothèses et questions posées (env. 8 lignes) :</u></p> <p>Les cytokines jouent un rôle clé dans la génération et la stabilité de populations T régulatrices (Treg) mais aussi dans leur déstabilisation provoquant leur conversion en exTreg non-suppresseurs voire inflammatoires. Le programme vise à mieux caractériser les mécanismes de stabilisation et de déstabilisation des Treg par diverses cytokines (IL-2, IL-33, IL-6, IL-1, TGFβ...) dans des contextes plus ou moins inflammatoires, mais aussi de mettre en évidence de nouvelles voies régulatrices (notamment celles impliquant la famille TNFRSF).</p> <p>Ainsi, existe-t-il des associations particulières de cytokines selon les sites inflammatoires tels que la peau ou le tractus gastro-intestinal ?</p> <p>Par ailleurs, serait-il possible de mettre à profit cette plasticité cellulaire des Treg afin de contribuer au développement de nouvelles thérapies des maladies auto-immunes et inflammatoires chroniques qui conduiraient à une rémission durable autorisant des périodes sans traitements ?</p> <p>Enfin, est-il possible d'utiliser un tel mécanisme pour convertir les Tregs intratumoraux en cellules effectrices antitumorales afin de traiter le cancer ?</p>		
<p><u>Grandes étapes de la thèse (env. 12 lignes) :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Identification des cytokines et membres de TNFRSF impliqués dans la conversion des Treg en exTreg (analyse phénotypique et transcriptomique) à partir entre autres de données cliniques et publiques accessibles. - Caractérisation phénotypique et fonctionnelle de populations exTreg humaines. - Mise au point de protocoles de conversion Treg vers exTreg (Culture cellulaire, PBMC, purification et amplification des Treg). - Validation de l'implication biologique de certaines cytokines impliquées dans la régulation de la conversion Treg en exTreg. - Contribution à la conception d'agents thérapeutiques multifonctionnels. 		
<p><u>Compétences scientifiques et techniques requises par le candidat (2 lignes) :</u> Biologie cellulaire et moléculaire, Immunologie Culture cellulaire et cytométrie en flux</p>		
<p><u>3 publications de l'équipe d'accueil relatives au domaine (5 dernières années) :</u> Meghnem, ..., Mortier. 2022. Front. Immunol. 13:886213. Fiore, ..., Mortier, and Azzarone. 2020. J. Immunother. Cancer. 8(2):e001428. Quéméner A, ..., Mortier. 2019. J Cell Sci. 133(5):jcs236802.</p>		
<p><u>Collaborations nationales et internationales :</u> University Hospital Würzburg , Würzburg , Germany.</p>		