

Profil N° (à remplir par VAS)	FINANCEMENT Demandé
	Acquis ANR
Fiche Résumé du sujet de thèse 2023 Champs disciplinaire Biologie fondamentale et Santé	
Titre de la thèse : (1-2 lignes)	
Interactions entre les ILC2 et leurs niches de soutien, gardiennes des fonctions homéostatiques de la moelle osseuse ?	
3 mots-clés : (1 ligne)	ACRONYME CINIMA
Microenvironnement de la moelle osseuse/ inflammation / obésité et vieillissement	
Unité/équipe encadrante : INSERM U1236 – MOBIDIC - Rennes	
Nom du responsable scientifique Stéphane MANCINI	
nom du codirecteur le cas échéant :	
Contact : stephane.mancini@univ-rennes1.fr	
Contexte socioéconomique et scientifique : (10 lignes)	
<p>Principalement présentes dans les muqueuses, les cellules lymphoïdes innées (ILC) sont des sous-populations immunitaires effectrices qui participent au maintien de l'homéostasie tissulaire par l'induction d'une réponse immunitaire rapide. Les ILC de type 2 (ILC2) partagent l'expression des cytokines et des facteurs de transcription avec les lymphocytes Th2. Ainsi, leur activation favorise la réparation des tissus et la réponse immunitaire aux infections. Chez l'adulte, les ILC2 dérivent des progéniteurs lymphoïdes présents dans la moelle osseuse (MO) et leur maturation finale y est favorisée. La maturation et l'activation des ILC2 sont initiées dans les tissus de résidence en périphérie mais leur rôle dans la MO est mal connu. Pourtant, de plus en plus de données montrent que le développement des hémopathies est fortement associé à une dérégulation des niches hématopoïétiques de la moelle osseuse, en particulier au cours du vieillissement et de l'obésité pour lesquels il existe un état inflammatoire chronique.</p>	
<i>Les hypothèses et questions posées (8 lignes)</i>	
<p>Le microenvironnement de la MO qui favorise le développement des ILC2 n'est pas connu. Nous proposons de définir les niches de la MO qui favorisent leur développement en combinant nos connaissances sur les facteurs nécessaires au développement des ILC2 et les caractéristiques des sous-populations de cellules mésenchymateuses (CM) de la MO. A l'inverse, les ILC2 sont capables de réguler l'homéostasie tissulaire en contrôlant la différenciation de CM tels que les adipocytes. La dérégulation des ILC2 contribue à de nombreuses maladies telles que l'hyperréactivité des voies respiratoires ou l'obésité. L'axe IL33/ILC2 est au cœur de ces situations néfastes. Les interactions entre les CM IL33+ et les ILC2 en périphérie ont été considérées comme médiatrices du réflexe anti-inflammatoire permettant le contrôle de l'homéostasie tissulaire. Nous pensons que les ILC2 remplissent les mêmes fonctions dans la MO. Nous proposons donc de décrypter les mécanismes d'interaction entre les CM de la MO et les ILC2 et leur influence sur l'inflammation en situation de vieillissement et d'obésité.</p>	
<i>Les grandes étapes de la thèse et démarche (10-12 lignes)</i>	
<p>La thèse se déroulera en trois étapes principales. Nous chercherons tout d'abord à identifier les CM capables de soutenir le développement des ILC2. Pour cela, nous avons mis en place au laboratoire des outils d'analyse des sous-populations de CM de la MO par cytométrie et séquençage en cellule unique. Nous utiliserons également des systèmes de souris rapportrices qui permettront de localiser précisément les ILC2 par rapport aux cellules du microenvironnement. Nous définirons ensuite avec les mêmes outils le rôle des interactions entre ILC2 matures et CM sur l'hématopoïèse. Afin de comprendre ces interactions, nous utiliserons des souris qui présentent un arrêt précoce du développement des ILC2. Enfin, nous caractériserons les interactions entre les ILC2 et le microenvironnement au cours de l'obésité et du vieillissement. Pour répondre à ces questions, nous tirerons avantage des outils développés dans les deux premières parties du projet pour les appliqués chez des souris âgées et des souris avec un régime riche en graisse.</p>	

Approches méthodologiques et techniques envisagées (4-6 lignes)

Cette étude repose sur l'utilisation de modèles de souris rapportrices permettant de tracer les ILC en différenciation, ainsi que des souris présentant des défauts de maturation des ILC2. Les interrelations entre les CSM et les ILC2 seront analysées par cytométrie en flux et microscopie confocale. Les analyses moléculaires seront effectuées sur cellule unique par single cell RNAseq. Ces analyses se feront chez des souris jeunes et âgées, ainsi que des souris sous régime riche en lipides pour se placer en contexte d'obésité.

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

- Connaissances solides en immunologie et hématologie
- Compétence en biologie moléculaire et cellulaire et intérêt pour les approches bio-informatiques