

**FICHE SUJET DE THESE**

Sujet N° (à remplir par l'ED) :	<b>FINANCEMENT :</b> <input checked="" type="checkbox"/> Demandé <input type="checkbox"/> Acquis	<b>Origine du financement :</b>
Titre de la thèse : Etude des mécanismes d'action de cellules dendritiques tolérogènes humaines		3 mots-clés : cellules dendritiques transcriptome thérapie cellulaire
Unité/équipe encadrante : <b>CRTI INSERM U1064 /Equipe 1</b>		
Directeur de thèse : <b>M.C. Cuturi / A. Moreau</b>		N° de tél : 02.40.08.46.86. Mail : aurelie.moreau@univ-nantes.fr
<u>Contexte socioéconomique et scientifique (env. 10 lignes) :</u> La thérapie cellulaire à l'aide de cellules immunitaires régulatrices est reconnue depuis plusieurs années comme une stratégie efficace pour promouvoir la tolérance spécifique d'antigène. Ainsi, l'administration de LT régulateurs, de LB régulateurs ou de cellules dendritiques tolérogènes (ToIDC) est aujourd'hui envisagée dans le traitement des maladies auto-immunes ou inflammatoires et également dans le contrôle du rejet de greffe. Au sein de notre équipe, nous nous intéressons à la thérapie cellulaire à l'aide de ToIDC générées in vitro. L'injection de ces cellules entraîne une prolongation de la survie d'allogreffe dans des modèles de greffe chez le rat et la souris. Nous avons récemment développé un protocole de production de ToIDC humaines et l'innocuité de ces cellules est actuellement testée dans un essai clinique de phase I/II en transplantation rénale au CHU de Nantes. Nos tests <i>in vitro</i> ont permis de démontrer l'efficacité de ces cellules à supprimer la prolifération de LT. De plus, l'injection des ToIDC humaines dans un modèle de souris humanisée permet de retarder le développement de la maladie du greffon contre l'hôte.		
<u>Hypothèses et questions posées (env. 8 lignes) :</u> Nous souhaitons aujourd'hui <b>comprendre précisément les mécanismes moléculaires</b> permettant l'activité suppressive des ToIDC humaines. Nos premières analyses indiquent que l'interaction de ces cellules avec les LT n'est pas requise, elles agissent ainsi par les molécules qu'elles sécrètent. Plus précisément, nos résultats indiquent que les ToIDCs produisent une grande quantité de lactate qui contribue à cette activité suppressive. Ce mécanisme d'action distingue nos cellules des autres cellules myéloïdes utilisées en thérapie cellulaire. Ce mécanisme surprenant pose des questions concernant l'immunologie de nos cellules mais également sur la possibilité d'accroître l'efficacité de la thérapie cellulaire à l'aide de cellules myéloïdes et d'ainsi étendre leur utilisation. Les objectifs de cette thèse sont : 1. étudier l'impact du lactate sécrété par nos cellules sur les LT (CD4, CD8 et Tregs) et 2. comprendre pourquoi ces cellules possèdent un phénotype si glycolytique ; sont-elles le reflet de cellules présentes chez l'homme ?		
<u>Grandes étapes de la thèse (env. 12 lignes) :</u> Pour le 1 <sup>er</sup> objectif, le rôle du lactate sécrété par les ATDCs sera analysé par l'étude transcriptomique de LT CD4+, LT CD8+ et Tregs CD25+ CD127- mis en présence du surnageant de nos cellules, ou du surnageant de cellules contrôles, ou de lactate. Les données obtenues seront renforcées par des tests fonctionnels in vitro et des analyses métaboliques. Suite à ces analyses, les voies de biosynthèse ou les molécules identifiées par RNA-Seq seront testées en inhibant l'expression de certains gènes dans les LT à l'aide de drogues ou de modification de l'expression génique. Pour le 2 <sup>e</sup> objectif, les conditions de génération de nos cellules seront comparées à celles utilisées dans d'autres protocoles pour comprendre les facteurs responsables de l'unicité de nos cellules. Ces modifications dans la différenciation cellulaire seront également explorées par l'étude transcriptomique et épigénétique de nos cellules et d'autres cellules myéloïdes humaines. Comme dans l'objectif 1, le rôle de ces molécules sera confirmé par la modification de l'expression génique de nos cellules. Enfin, la comparaison de nos données transcriptomiques et épigénétiques avec les données publiques permettra de rechercher si nos cellules générées in vitro peuvent être de bons modèles de cellules myéloïdes présentes in vivo.		
<u>Compétences scientifiques et techniques requises par le candidat (2 lignes) :</u> Connaissances en Immunologie et en analyses de données bio-informatiques		
<u>3 publications de l'équipe d'accueil relatives au domaine (5 dernières années) :</u> Marin E., Bouchet-Delbos L., Louvet C., Even A., Giraud M, Vu Manh T.P., Nerriere-Daguin V., Pecqueur C., Aguesse A., Bériou G., Chiffolleau E., Alliot-Licht B., Hutchinson J.A., Obermajer N., Geissler E.K., Vanhove B., Blanco G., Dalod M., Josien R., Cuturi M.C. and Moreau A. Human tolerogenic dendritic cells regulate immune responses through lactate synthesis. <i>In revision in Cell metabolism</i> . Marin E., Cuturi MC and <u>Moreau A.</u> Tolerogenic dendritic cells in solid organ transplantation: where do we stand? <i>Frontiers in immunology</i> . Février 2018. 9(274). Carretero-Iglesia L., Bouchet-Delbos L., Louvet C., Drujon L., Segovia M., Merieau E., Chiffolleau E., Josien R., Hill M., Cuturi MC* and <u>Moreau A.*</u> Comparative study of the immunoregulatory capacity of in vitro generated tolerogenic dendritic cells, regulatory macrophages and myeloid-derived suppressor cells. <i>Transplantation</i> . Octobre 2016.		
<u>Collaborations nationales et internationales :</u> Collaborations locales : Jeremie Poschmann (analyse bioinformatique) et Claire Pecqueur (métabolisme cellulaire)		