

THESE DE DOCTORAT DE

NANTES UNIVERSITE

ECOLE DOCTORALE N° 605
Biologie-Santé
Spécialité : Immunologie

Par

Margaux VERDON

Lymphocytes T régulateurs DP8 α dans la protection contre le rejet de greffe : à l'interface entre microbiote intestinal et alloréactivité

Thèse présentée et soutenue à Nantes, le 11 juin 2026

Unité de recherche : INCIT (Immunologie et Nouveaux Concepts en Immunothérapie) – INSERM UMR 1302

Rapporteurs avant soutenance :

Pr Salima HACEIN-BEY- ABINA

Professeure universitaire – Praticien Hospitalier, Unité des Technologies Chimiques et Biologiques pour la santé, Université Paris Cité

Pr Yann GODET

Professeur universitaire – Praticien Hospitalier, Unité RIGHT, Université Marie et Louis Pasteur - Besançon

Composition du Jury :

Examineurs

Pr Salima HACEIN-BEY- ABINA

Professeure universitaire – Praticien Hospitalier, Unité des Technologies Chimiques et Biologiques pour la santé, Université Paris Cité

Pr Yann GODET

Professeur universitaire – Praticien Hospitalier, Unité RIGHT, Université Marie et Louis Pasteur - Besançon

Pr Didier DUCLOUX

Professeur universitaire – Praticien Hospitalier, Unité RIGHT, Centre Hospitalier Universitaire Besançon Franche-Comté

Directrice de thèse

Dr Emmanuelle GODEFROY

Chargée de recherche, laboratoire INCIT, Nantes Université

Co-directeur de thèse

Dr Frédéric ALTARE

Directeur de recherche, laboratoire INCIT, Nantes Université

Titre : Lymphocytes T régulateurs DP8 α dans la protection contre le rejet de greffe : à l'interface entre microbiote intestinal et alloréactivité

Mots clés : Allotransplantation, rejet de greffe, maladie du greffon contre l'hôte, microbiote intestinal, alloréactivité, lymphocytes T régulateurs DP8 α

Résumé : Le succès des allotransplantations, en particulier rénales et de cellules souches hématopoïétiques (allo-CSH), reste limité par les réponses immunitaires allogéniques responsables du rejet et de la maladie du greffon contre l'hôte. Des études récentes suggèrent que le microbiote intestinal module ces réponses, révélant un lien étroit entre alloréactivité et environnement microbien. Dans ce contexte, les lymphocytes T régulateurs (Treg) DP8 α , réactifs au microbiote intestinal, pourraient jouer un rôle central à cette interface et constituer une cible thérapeutique prometteuse. L'objectif de cette thèse était d'explorer le lien potentiel entre ces cellules et les conséquences immunologiques de la transplantation. L'analyse de larges cohortes rétrospectives de patients

transplantés rénaux a révélé que les patients qui auront un épisode de rejet présentaient des niveaux significativement plus faibles de Treg DP8 α circulants, suggérant que ces cellules pourraient servir de biomarqueur prédictif de rejet rénal. Par ailleurs, cette thèse a mis en évidence l'existence de réactions croisées entre des peptides bactériens du microbiote intestinal et des peptides humains, pouvant contribuer à l'activation des Treg DP8 α et à leur effet anti-inflammatoire dans le contexte de l'allo-CSH. Dans l'ensemble, ces résultats indiquent que les Treg DP8 α pourraient constituer un lien clé entre le microbiote intestinal et la tolérance immunitaire en allotransplantation, ouvrant la voie à l'utilisation de ces cellules comme biomarqueur de tolérance et potentiel outil thérapeutique.

Title : DP8 α regulatory T cells protect against transplant rejection: bridging gut microbiota and alloreactivity

Keywords : Allotransplantation, graft rejection, graft-versus-host disease, gut microbiota, alloreactivity, DP8 α regulatory T cells

Abstract : The success of allotransplantation, particularly renal and hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT), remains limited by allogeneic immune responses responsible for graft rejection and graft-versus-host disease. Recent studies suggest that the gut microbiota modulates these responses, highlighting a close link between alloreactivity and the microbial environment. In this context, DP8 α regulatory T cells (Tregs), which are reactive to the gut microbiota, may play a central role at this interface and represent a promising therapeutic target. The aim of this thesis was to explore the potential connection between these cells and the immunological consequences of transplantation. Analysis of large retrospective cohorts of kidney transplant recipients

revealed that patients who experienced a rejection episode had significantly lower levels of circulating DP8 α Tregs, suggesting that these cells could embody a predictive biomarker of renal rejection. Moreover, this thesis highlighted the existence of cross-reactive responses between bacterial peptides from the gut microbiota and human peptides, which may contribute to the activation of DP8 α Tregs and their anti-inflammatory effect in the context of allo-HSCT. Overall, these findings indicate that DP8 α Tregs may constitute a key link between the gut microbiota and immune tolerance in allotransplantation, paving the way for their use as a tolerance biomarker and potential therapeutic tool.