

HABILITATION A DIRIGER DES RECHERCHES HDR

NANTES UNIVERSITE

Spécialité : Immunologie

Par

Emmanuelle GODEFROY

T cell-mediated immuno-regulation in health and diseases

Travaux présentés et soutenus à Nantes, le 06 mars 2024

Unité de recherche : INSERM UMR 1302 - INCIT

Rapporteurs avant soutenance :

Dr Véronique BRAUD

DR CNRS - UMR 7275, Valbonne, France

Dr Mathias CHAMAILLARD

DR INSERM - U1003, PHYCELL, Lille, France

Composition du Jury :

RAPPORTEURS :

Pr Mathilde BONNET

PU Univ. Clermont Auvergne - Clermont-Ferrand, France

Dr Nadia JESSEL

DR INSERM - UMR 1260 / NanoRegMed, Strasbourg, France

Pr Sophie LUCAS

Duve Institute - UCLouvain, Bruxelles, Belgique

EXAMINATEURS :

Dr Mathias CHAMAILLARD

DR INSERM - U1003, PHYCELL, Lille, France

Pr Patrice CHEVALLIER

PU-PH CHU de Nantes, Hématologie, Nantes, France

Titre : L'immuno-régulation médiée par les lymphocytes T en conditions d'homéostasie ou pathologiques

Mots clés : Lymphocytes T, Régulation, Cellules dendritiques, Inflammation, Microbiote intestinal

Résumé : La présence de « menaces » pour l'organisme, qu'elles soient infectieuses, cancéreuses ou inflammatoires, nécessite l'induction de réponses immunitaires appropriées, mais également leur suppression une fois le « danger » éliminé. En ce qui concerne les lymphocytes T, un biais dans le sous-type de réponse initialement induite pourra compromettre la défense de l'organisme. De même, une suppression inefficace de ces réponses, en phase de résolution ou contre des antigènes alimentaires ou issus du microbiote, pourra également mener à une inflammation chronique délétère. Dans ce cadre, j'ai tout d'abord identifié un nouvel antigène de mélanome, la métalloprotéase matricielle-2 (MMP-2), reconnu par des lymphocytes T CD4⁺ et CD8⁺. Néanmoins, cette protéase possédait également une activité pro-tumorale en dirigeant les réponses anti-tumorales vers un profil de type 2 non-protecteur, voire néfaste et donc favorisant l'échappement tumoral. Les mécanismes de cet effet médié par MMP-2, dépendants des cellules dendritiques (DC),

ont été identifiés, permettant ainsi le développement de stratégies thérapeutiques bloquant son effet préjudiciable. J'ai également étudié de tels détournement des fonctions des DC dans des contextes pathologiques supplémentaires tels que la drépanocytose, où l'hème peut ne plus limiter les processus d'allo-immunisation responsables de graves complications chez ces patients, ou encore, les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) où les effets tolérogènes de certaines bactéries du microbiote intestinal impliquées dans le maintien de l'homéostasie peuvent faire défaut. Une de ces bactéries, *Faecalibacterium prausnitzii*, s'est révélée particulièrement intéressante de par sa capacité à induire des lymphocytes T régulateurs, appelés Treg DP8 α , dont notre équipe étudie le rôle anti-inflammatoire prometteur pour les patients atteints de MICI ou encore pour les patients souffrant de complications immunologiques liées à une transplantation.

Title: T cell-mediated immuno-regulation in health and diseases

Keywords: T cells, Immuno-regulation, Dendritic cells, Inflammation, Gut microbiota

Abstract: Injuries to our organism, whether they are of infectious, cancerous or inflammatory origins, require, not only, suitable immune responses to be mounted, but also their suppression once threats are eliminated. Regarding T cells, while skewed responses can initially jeopardize body protection, ineffective suppression, during resolution or against dietary or microbiota-derived antigens, can lead to harmful chronic inflammation as well. In this context, I first identified a novel melanoma antigen, the matrix metalloproteinase-2 (MMP-2), recognized by CD4⁺ and CD8⁺ T cells. Nevertheless, this enzyme also exerted pro-tumoral activities through skewing anti-tumor responses towards a type 2 detrimental profile, hence promoting tumor escape. The underlying mechanisms for these MMP-2-induced effects, dependent on dendritic cells (DCs),

were unraveled, thereby opening the way for the development of therapeutic strategies blocking its damaging consequences. I have also studied other akin DC function hijacking in additional disorders such as Sickle cell disease, in which heme can, in some patients, no longer limit allo-immunization, leading to serious complications, or, also, inflammatory bowel diseases (IBD), wherein some gut microbiota-derived bacteria conveying tolerogenous properties critical for homeostasis maintenance can be lacking. One of these bacteria, *Faecalibacterium prausnitzii*, proved to be of particular interest due to its capacity to induce regulatory T cells, so-called DP8 α Tregs. Our team has been studying the promising anti-inflammatory role of these DP8 α Tregs in IBD and in immunological complications occurring upon transplantation.