

HABILITATION A DIRIGER DES RECHERCHES HDR

NANTES UNIVERSITE

Spécialité : Immunologie

Par

Laetitia GAUTREAU-ROLLAND

Développement, plasticité et réactivité des lymphocytes T conventionnels et non-conventionnels

Travaux présentés et soutenus à Nantes le 22 Mai 2024

Unité de recherche : UMR-S1307, Centre de Recherche en Cancérologie et Immunologie Intégrée Nantes-Angers (CRCI²NA)

Rapporteurs avant soutenance :

Claire HIVROZ	DR INSERM, Institut Curie, Paris
Agnès LEHUEN	DR INSERM, Institut Cochin, Paris
Thomas BARANEK	MCU, Université de Tours, INSERM U1100/EA 6305, Tours

Composition du Jury :

Président :	Prénom Nom	Fonction et établissement d'exercice (6) (à préciser après la soutenance)
Examineurs :	Claire HIVROZ	DR INSERM, Institut Curie, Paris
	Agnès LEHUEN	DR INSERM, Institut Cochin, Paris
	Thomas BARANEK	MCU, Université de Tours, INSERM U1100/EA 6305, Tours
	Christophe PAGET	DR INSERM U1100/EA 6305, Tours
	Yannick GUILLOUX	PU, Nantes Université, UMR-S 1307, CRCI ² NA, Nantes
	Xavier SAULQUIN	PU, Nantes Université, UMR-S 1307, CRCI ² NA, Nantes

Titre : Développement, plasticité et réactivité des lymphocytes T conventionnels et non-conventionnels

Mots clés : lymphocyte T, développement, réactivité, protéine kinase Syk, signalisation

Résumé : Les lymphocytes T (LT) se développent en conditions physiologiques dans le thymus et s'activent en périphérie face à des complexes CMH (Complexes Majeurs d'Histocompatibilité) du soi/peptide du non-soi afin d'éliminer les cellules infectées par un pathogène ou tumorales.

Après avoir étudié l'engagement vers la lignée lymphocytaire T au cours de mon doctorat, j'ai étudié la plasticité des cellules T régulatrices en cellules Th17 pendant mon post-doctorat.

Je m'intéresse désormais à la biologie et aux fonctions des lymphocytes, et plus particulièrement à leur réactivité.

Pour les LT conventionnels, l'expression ou non d'une molécule du CMH au cours de la maturation

thymique a un impact sur leur réactivité vis-à-vis de peptides du soi, générant ainsi des cellules T potentiellement auto-réactives.

Les mécanismes à l'origine de l'auto-réactivité des LT non conventionnels sont moins bien connus, notamment pour les cellules iNKT (invariant Natural Killer T). Nous avons identifié l'expression de la protéine kinase Syk dans des cellules iNKT auto-réactives. Nous avons montré que l'expression de Syk diminue le seuil de réactivité des LT. Le projet de recherche actuel vise à déterminer l'implication de Syk dans la réactivité des LT conventionnels et non-conventionnels et à induire son expression afin d'augmenter la réactivité d'effecteurs T utilisés en immunothérapie.

Title : Development, plasticity and reactivity of conventional and non-conventional T lymphocytes

Keywords : T lymphocyte, development, reactivity, protein kinase Syk, signalling

Abstract : T lymphocytes develop under physiological conditions in the thymus and become activated in the periphery in response to self-MHC (Major Histocompatibility Complexes)/non-self-peptide complexes in order to eliminate cells infected by a pathogen or tumor cells.

After studying the commitment to the T lymphocyte lineage during my PhD, I studied the plasticity of regulatory T cells into Th17 cells during my post-doctorate.

I am now interested in the biology and functions of lymphocytes, and more particularly their reactivity.

For conventional T cells, the expression or non-expression of a MHC molecule during thymic

maturation has an impact on their reactivity to self-peptides, generating potentially autoreactive T cells.

Less is known about the mechanisms underlying the autoreactivity of non-conventional T cells, particularly iNKT (invariant Natural Killer T) cells. We have identified the expression of Syk protein kinase in autoreactive iNKT cells. We have shown that Syk expression lowers the threshold for LT reactivity. The current research project aims to determine the involvement of Syk in the reactivity of conventional and non-conventional T cells and to induce its expression in order to increase the reactivity of T effectors used in immunotherapy.