

FICHE SUJET DE THESE

Sujet N° (à remplir par l'ED) :	FINANCEMENT : <input type="checkbox"/> Demandé <input checked="" type="checkbox"/> Acquis	Origine du financement : ProGreffe
Titre de la thèse : Développement d'un vaccin tolérogène à base de peptides pour diminuer les réponses immunitaires		3 mots-clés : Tregs Peptide Tolérance
Unité/équipe encadrante : CR2TI, équipe 2 "Cell and gene engineering in tolerance, fertility and regenerative medicine"		
Directeurs de thèse : Carole Guillonéau / Séverine Bézie		N° de tél : 02 40 08 75 96 / 02 40 08 75 67 Mail : carole.guillonéau@univ-nantes.fr Severine.bezie@univ-nantes.fr
<p><u>Contexte socioéconomique et scientifique :</u> Les patients souffrant de maladies auto-immunes ou de rejet de greffe doivent prendre à vie des médicaments immunosuppresseurs qui inhibent complètement, plutôt que rééquilibrent, le système immunitaire et provoquent de graves effets secondaires. Les lymphocytes T régulateurs (Tregs) sont des régulateurs naturels essentiels du système immunitaire et les stratégies thérapeutiques actuelles visent à les amplifier sélectivement. Cependant, on sait peu de choses sur leur développement, leur origine thymique ou périphérique, leur sélection, la contribution du récepteur des lymphocytes T (TCR) dans la fonction cellulaire, l'importance et la flexibilité de leur spécificité antigénique, ainsi que les règles de conception et de choix des peptides qui permettraient de les induire. L'identification de cibles antigéniques et de la séquence TCR associée dans les Treg CD8+ présente un grand potentiel pour la thérapie cellulaire, l'ingénierie des lymphocytes T et le développement de thérapies par des épitopes peptidiques pour traiter les patients atteints de maladies auto-immunes et les patients transplantés.</p>		
<p><u>Hypothèses et questions posées:</u> La thérapie cellulaire est un processus long et coûteux qui ne convient pas à de nombreux patients. Identifier des antigènes spécifiquement reconnus par les Tregs permettrait de les amplifier sélectivement in vivo par une injection de courte durée et d'affranchir les patients des médicaments immunosuppresseurs, avec une méthode plus simple et moins coûteuse que la thérapie cellulaire.</p>		
<p><u>Grandes étapes de la thèse:</u> Ce projet vise à identifier une séquence d'acides aminés reconnue par les Tregs CD8+ et la séquence TCR spécifique associée dans le cadre d'une transplantation. À l'aide d'un logiciel de prédiction, une bibliothèque de peptides pouvant être présentés par des molécules HLA de classe I prédominantes sera conçue et synthétisée. Les peptides-MHC seront complexés et évalués pour leur reconnaissance spécifique par les Tregs. L'appariement des peptides par les APCs sera analysée. Les séquences communes entre les peptides reconnus par les Tregs seront identifiées. De plus, des clones de Tregs spécifiques aux peptides seront générés par la culture des Tregs avec des APC syngéniques et la bibliothèque de peptides, et leur répertoire TCR sera analysé. Un motif partagé entre les séquences TCR sera recherché. Le potentiel thérapeutique tolérogène du(des) peptide(s) identifié(s) sera étudié par son(leur) administration chez la souris humanisée adulte. La fréquence des Tregs spécifiques du(des) peptide(s) identifié(s) sera corrélée aux réponses immunitaires chez l'Homme par l'analyse d'une cohorte de patients transplantés.</p>		
<p><u>Compétences scientifiques et techniques requises par le candidat :</u> Le candidat aura des compétences techniques en cytométrie en flux, culture cellulaire et d'expérimentation animale, et des connaissances en immunologie.</p>		
<p><u>3 publications de l'équipe d'accueil relatives au domaine (5 dernières années) :</u></p> <ol style="list-style-type: none"> S. Bézie, B. Charreau, N. Vimond, J. Lasselin, N. Gérard, V. Nerrière-Daguin, F. Bellier-Waast, F. Duteille, I. Anegon, C. Guillonéau, Human CD8+ Tregs expressing a MHC-specific CAR display enhanced suppression of human skin rejection and GVHD in NSG mice. <i>Blood Adv.</i> 3, 3522–3538 (2019). M. Besnard, C. Sérazin, J. Ossart, A. Moreau, N. Vimond, L. Flippe, H. Sein, G. A. Smith, S. Pittaluga, E. M. N. Ferré, C. Usal, I. Anegon, A. Ranki, M. S. Lionakis, P. Peterson, C. Guillonéau, Anti-CD45RC antibody immunotherapy prevents and treats experimental Autoimmune PolyEndocrinopathy Candidiasis Ectodermal Dystrophy syndrome. <i>J. Clin. Invest.</i> (2022), doi:10.1172/JCI156507. E. Picarda, S. Bézie, L. Usero, J. Ossart, M. Besnard, H. Halim, K. Echasserieau, C. Usal, J. Rossjohn, K. Bernardeau, S. Gras, C. Guillonéau, Cross-Reactive Donor-Specific CD8+ Tregs Efficiently Prevent Transplant Rejection. <i>Cell Rep.</i> 29, 4245-4255.e6 (2019). 		