

FICHE SUJET DE THESE

Sujet N° (à remplir par l'ED) :	FINANCEMENT : <input checked="" type="checkbox"/> Demandé <input type="checkbox"/> Acquis	Origine du financement :
Titre de la thèse : Recrutement des lymphocytes T non conventionnels pour l'optimisation de la réponse immunitaire induite par les vaccins sous-unitaires		3 mots-clés : Vaccins sous-unitaires Cellules MAIT Bioconjugaison
Unité/équipe encadrante : UFIP UMR CNRS 6286 / Ingénierie Moléculaire et Glycobiologie		
Directeur de thèse : Cyrille GRANDJEAN		N° de tél : 0251125732 Mail : cyrille.grandjean@univ-nantes.fr
<p><u>Contexte socioéconomique et scientifique (env. 10 lignes) :</u> La vaccination reste une méthode de choix pour lutter contre les maladies infectieuses voire la seule en cas d'infections virales. Elle permet de sauver environ 3 millions de vies par an selon l'OMS, pour un taux de croissance annuel à deux chiffres. L'avènement des vaccins sous-unitaires (protéines, glycoconjugués) a permis des avancées considérables dans le domaine : en particulier, ils sont sains, bien tolérés et efficaces notamment chez les jeunes enfants. La stratégie consiste à administrer des protéines de virulences (toxines, adhésines...) ou des sucres exprimés à la surface des pathogènes conjugués à une protéine dite « protéine porteuse ». Ils agissent en recrutant des lymphocytes T auxiliaires CD4⁺ grâce à la présentation par les cellules présentatrices de l'antigène de peptides ou de glycopeptides issus de ces composés en association aux molécules du complexe majeur d'histocompatibilité. Suite à leur activation, les lymphocytes auxiliaires CD4⁺ vont conduire à l'apparition de lymphocytes T et B spécifiques mémoires et à la production de hauts titres d'anticorps dirigés contre les protéines ou les sucres qui constituent le vaccin. Cependant, il existe de nombreux pathogènes contre lesquels, il n'existe pas de vaccins ou que ceux-ci sont jugés comme perfectibles.</p>		
<p><u>Hypothèses et questions posées (env. 8 lignes) :</u> Nous nous proposons de développer de nouveaux vaccins auto-adjuvantés capables de cibler et de recevoir une aide supplémentaire de lymphocytes T non conventionnels : les cellules MAIT (<i>Mucosal-Associated Invariant T</i>). Les cellules MAIT représentent un pool abondant de cellules T chez l'homme, réparties au niveau de la peau, des poumons et des intestins. Elles contribuent à la réponse antimicrobienne contre les pathogènes responsables d'infections entériques ou pulmonaires, bactériennes ou virales. A la différence des lymphocytes T conventionnels, elles sont activées suite à la formation d'un complexe ternaire impliquant des métabolites de la vitamine B2, le récepteur MR1, molécule quasi-monomorphe exprimée à la surface des cellules présentatrices de l'antigène, et le TCR (semi-invariant) des cellules MAIT. Elles exercent alors leurs fonctions, de manière immédiate, allant de l'immunorégulation jusqu'à la cytotoxicité, grâce à la sécrétion de cytokines et de chémokines. En définitive, les cellules MAIT occupent une niche unique au sein des bras innés et adaptatifs de la réponse immunitaire dont le potentiel à des fins vaccinales n'a pas encore été exploité.</p>		
<p><u>Grandes étapes de la thèse (env. 12 lignes) :</u> Utilisant le pneumocoque puis le choléra et la grippe comme modèles d'étude, nous nous proposons de greffer des activateurs synthétiques des cellules MAIT dérivés de la vitamine B2 à des valences sucres ou protéiques et d'étudier la réponse immunitaire induite chez la souris. La/le doctorant(e) aura pour missions : - de produire une adhésine du pneumocoque (PsaA), un facteur de colonisation de <i>V. cholerae</i> (CBP-A) (destinés à être utilisés en tant que protéine porteuse) ainsi qu'une hémagglutinine du virus de la grippe (en tant qu'immunogène) - réaliser la synthèse chimique d'un analogue de la vitamine B2 en tant qu'agent activant des cellules MAIT - réaliser le couplage di- ou tripartite contrôlé entre cet agent activant, les protéines et les sucres (ces derniers seront soit commerciaux ou synthétiques (pneumocoque), soit purifiés à partir de culture bactérienne (<i>V. cholerae</i>) - évaluer la réponse humorale induite chez la souris suite à des immunisations à façon (Therassey) - l'étude de la mise en place de a réponse immunitaire et de l'efficacité du recrutement des cellules MAIT sera réalisée au sein du laboratoire du partenaire sur le modèle pneumocoque.</p>		
<p><u>Compétences scientifiques et techniques requises par le candidat (2 lignes) :</u> Master 2 en Biologie avec une spécialisation en Biotechnologies, Biochimie ou Chémobiologie. Compétences en biologie moléculaire et/ou immunologie. Une expérience en clonage et production de protéines recombinantes ou en bioconjugaison souhaitée.</p>		
<p><u>3 publications de l'équipe d'accueil relatives au domaine (5 dernières années) :</u> Prasanna, M.; Soulard, D.; Camberlein, E.; Ruffier N.; Lambert A.; Trottein F.; Csaba N.; Grandjean C. <i>Eur. J. Pharm. Sci.</i>, 2019, 129, 31-41. 10.1016/j.ejps.2018.12.013. Semisynthetic glycoconjugate based on dual role protein/PsaA as a pneumococcal vaccine Pillot A.; Defontaine, A.; Fateh, A.; Lambert A.; Prasanna, M.; Fanuel M.; Pipelier, M.; Csaba, N.; Violo, T.; Camberlein, E.; Grandjean, C. <i>Front Chem</i>, 2019, doi: 10.3389/fchem.2019.00726. Site-Specific Conjugation for Fully Controlled Glycoconjugate Vaccine Preparation Violo, T.; Benhada, F.; Dussouy, C.; Tellier, C.; Grandjean, C. Camberlein, E. <i>J. Vis. Exp.</i>, 2020, e60821, doi:10.3797/60821. Homogenous Glycoconjugate Vaccine Produced by Combined Non-Canonical Amino Acid Incorporation and Click-Chemistry</p>		
<p><u>Collaborations nationales et internationales :</u> Christophe PAGET « Infection Respiratoire et Immunité » CPER UMR 1100 Université de Tours</p>		