Formulaire de stage

Parcours M2 GGBS 2019-20

**Laboratoire :**  INSERM/Polytech Nantes Intitulé/N° d’équipe : NSERM U1064

**Nom-Prénom de l’encadrant :** Brouard Sophie/Gérard Ramstein

**Courriel de l’encadrant :** sophie.brouard@univ-nantes.fr/gerard.ramstein@univ-nantes.fr

**Titre du stage :** Recherche des « master gènes » impliqués dans la relation entre les cellules Tfh et les cellules B régulatrices.

**Résumé du projet proposé :**

Le rôle des lymphocytes B dans l'homéostasie des individus sains et dans différents processus d'inflammation chronique (maladies auto-immunes, cancer et transplantation) est maintenant clairement établi. Plusieurs sous-populations de cellules B régulatrices (Breg) ont été identifiées à la fois chez la souris et chez l'homme. Cependant, leur nature(s), leur origine(s), leur phénotype(s) et leur mode(s) d'action restent peu connus. Le rôle majeur de ces cellules a été rapporté dans de nombreux modèles d’inflammation. Comme ce fut le cas pour les lymphocytes T régulateurs dans les années 1980, il n'y a pas encore de marqueurs phénotypiques ou de gènes communs validés des lymphocytes B régulateurs, et il reste très probable que, comme pour les cellules Treg, l'environnement joue un rôle important. Récemment, nous avons identifié une signature transcriptionnelle spécifique de cellules B et l'émergence de ces Breg dans le sang de patients transplantés présentant une prolongation de survie à long terme de leur greffon, définissant un état de tolérance. Nous avons montré que ces cellules étaient capables d'inhiber la réponse proliférative des lymphocytes T activés par un mécanisme dépendant du granzyme B (GZMB+). La fréquence élevée de cette population Breg GZMB+ chez ces patients tolérants est associée à un défaut de lymphocytes T helper CD4+. Les cellules Tfh ont un rôle majeur dans l’éducation des cellules B après rencontre de l’antigène étranger mais peu de choses sont connues sur leur interaction avec les Breg. Nous faisons l’hypothèse que les cellules B GZMB+ et les cellules Tfh sont un facteur clé de l'homéostasie cellulaire chez les individus sains et un régulateur clé de la réponse immunitaire dans le processus de tolérance, par un mécanisme qui reste aujourd’hui mal compris.

Nous avons effectué le profil transcriptionnel des cellules Breg GZMB+ et des cellules Tfh chez des individus normaux et chez des patients transplantés présentant ou pas un état de tolérance. L’objectif est d’analyser et de croiser ces données pour identifier des gènes clés impliqués dans la régulation de ces deux types cellulaires et de leurs interactions mais également clé dans l’établissement du procéssus de tolérance. Pour cela nous utiliserons des analyses différentielles basées sur la comparaison de modèles. Ce type d'approche, classique en statistique, est étendu à des modèles complexes de type graphe où les noeuds représentent des gènes et les arcs des interactions entre gènes. Plusieurs types de modèles seront pris en compte, selon la technique d'apprentissage utilisée et le mode opératoire (modélisation basée uniquement sur les données biologiques ou approche mixte intégrant les connaissances sur le domaine (réseau extrait à partir de la base de données String par exemple)). Dans un premier temps, chaque modèle est appris séparément pour un contexte biologique donné. Dans un second temps, une analyse différentielle est opérée afin d'en extraire les faits les plus significatifs. La comparaison de ces modèles peut donner des renseignements utiles sur une activité commune de certains gènes et donc sur des mécanismes biologiques récurrents sous-jacents. Par ailleurs, l'analyse comparée peut révéler des perturbations d'un réseau selon la situation observée en étudiant les différences présentes entre les modèles. Cette étude utilisera des techniques algorithmiques sur les graphes, dont certains s'inspirent des méthodes utilisées pour l'analyse des réseaux sociaux, ainsi que des tests statistiques pour la comparaison de modèles. Le logiciel sera développé en R pour les méthodes d'apprentissage. L'outil Cytoscape sera utilisé pour la visualisation des résultats. Cette nouvelle approche devrait nous permettre de mieux comprendre les phénomènes de régulation immunitaire, de mieux appréhender le processus de tolérance et d’envisager et de proposer de nouvelles voies thérapeutiques en clinique.