



UNIL | Université de Lausanne

Faculté de biologie
et de médecine

Soutenance de thèse

Monsieur Matteo PIGNI

Titulaire d'un Master de l'Université de Milan, Italie

Soutiendra en vue de l'obtention du grade de
Doctorat ès sciences de la vie (PhD)
de l'Université de Lausanne

sa thèse intitulée :

Generation and utilization of *in vitro* models of dendritic cells for the study of dendritic cell biology

Directeur de thèse :

Monsieur le Professeur Hans ACHA-ORBEA

Cette soutenance aura lieu le

Vendredi 1^{er} février 2019 à 17h00

Salle F308, Département de biochimie, ch. des Boveresses 155, 1066 Epalinges

L'entrée est publique

Prof. Niko GELDNER
Directeur de l'École Doctorale

Résumé large public

Génération et Utilisation de Modèles *In Vitro* de Cellules Dendritiques pour l'Étude de la Biologie des Cellules Dendritiques.

Matteo PIGNI, Département de Biochimie (DB), CLE, Quartier UNIL-Épalinges.

Le système immunitaire est composé de deux branches principales : le système immunitaire inné et le système immunitaire adaptatif. Le système immunitaire inné fournit une réponse rapide, non spécifique de l'agent pathogène et est considéré comme la première ligne de défense contre les infections. À l'opposé, le système immunitaire adaptatif développe des réponses ciblées se perfectionnant durant une période d'induction plus longue pour combattre des menaces spécifiques, et donne lieu à une mémoire immunitaire à long terme spécifique de l'agent pathogène.

Les cellules dendritiques (CDs, en anglais *dendritic cells*, DC) sont des cellules immunitaires innées qui assurent leur fonction à la frontière entre l'immunité innée et l'immunité adaptative. En effet, les CDs surveillent constamment l'organisme en vue de déceler la présence éventuelle d'éléments pathogènes. Lorsqu'une menace potentielle est détectée, les CDs s'activent, alertent le système immunitaire adaptatif et initient le développement de la réponse immunitaire adaptative la plus appropriée.

En raison de ces fonctions uniques, la compréhension des CDs a des répercussions importantes dans de nombreux domaines comme par exemple la création de nouveaux vaccins, le développement de nouvelles stratégies pour le traitement de cancers par immunothérapie et la compréhension des mécanismes impliqués dans les maladies auto-immunes qui apparaissent lorsque le système immunitaire attaque de manière erronée l'organisme. Cependant, la rareté des CDs *in vivo*, leur fragilité extrême et leur sensibilité aux conditions de culture ont fortement ralenti la recherche sur les CDs.

Pour cette raison, notre groupe s'est intéressé à la conception d'une méthode permettant d'obtenir un nombre suffisant de CDs pour l'expérimentation. Ce but a été atteint lorsque nous avons réussi à générer une lignée de CDs fonctionnelles stables, appelée MutuDC1, à partir de souris transgéniques portant un oncogène dont l'expression est ciblée dans les CDs. Les cellules MutuDC1 peuvent être facilement maintenues en culture et peuvent fournir un nombre pratiquement illimité de CDs.

In vivo, les CDs sont très hétérogènes et peuvent être classifiées en plusieurs sous-groupes caractérisés par des fonctions différentes. Par conséquent, afin de mieux représenter cette diversité qui est observée *in vivo*, nous avons décidé de modifier notre méthode pour générer différentes lignées de MutuDC qui correspondent aux différents sous-groupes des CDs.

La première partie de cette thèse décrit les modifications introduites dans la méthode de génération de MutuDC et comment celles-ci nous ont permis de générer une nouvelle lignée de CDs, appelée CD4⁺ MutuDC2, qui diffère de la lignée cellulaire MutuDC1 sur plusieurs aspects, y compris la fonction.

Dans la seconde partie de cette thèse, nous montrons un exemple du potentiel de notre lignée MutuDC pour étudier la biologie des CDs. Pour ce projet, nous nous sommes concentrés sur les mécanismes qui permettent aux CDs de détecter des pathogènes et de s'activer en leur présence. Nos expériences ont permis d'élaborer une nouvelle stratégie pour identifier des régulateurs moléculaires non décrits dans la littérature qui interviennent dans la détection du pathogène et l'activation des CDs.

En conclusion, le travail présenté dans cette thèse vise à fournir des outils pertinents afin de mieux comprendre la biologie des CDs, avec une attention particulière sur les mécanismes sous-jacents à la détection des pathogènes et à l'activation des CDs.