



## **IMPACT DES HORMONES THYROÏDIENNES SUR LA DIFFÉRENCIATION ET LES FONCTIONS DES LYMPHOCYTES INKT**

### **IMPACT OF THYROID HORMONES ON INKT LYMPHOCYTE DIFFERENTIATION AND FUNCTIONS**

*Établissement* **Université de Tours**

*École doctorale* **Santé, Sciences Biologiques et Chimie du Vivant - SSBCV**

*Spécialité* **Sciences de la Vie et de la Santé**

*Unité de recherche* **Centre d'Etudes des Pathologies Respiratoires**

*Encadrement de la thèse* **Thomas BARANEK**

**Financement** *Employeur* **Université de Tours**

Financement d'un établissement public Français

*Début de la thèse le* **1 octobre 2024**

*Date limite de candidature (à 23h59)* **15 avril 2024**

### **Mots clés - Keywords**

---

lymphocytes iNKT, Hormones thyroïdiennes, réponse immunitaire, Développement

iNKT cells, thyroid hormones, immune response, development

### **Description de la problématique de recherche - Project description**

---

Les hormones thyroïdiennes, produites par la glande thyroïde, jouent un rôle essentiel dans la régulation du métabolisme de l'organisme. Les deux principales hormones thyroïdiennes sont la 3,3',5-Triiodo-L-thyronine (T3) et la L-thyroxine (T4). Ces hormones influencent de nombreux processus physiologiques tels que le contrôle de la température corporelle, la régulation du rythme cardiaque et le développement tissulaire. Plus récemment, la découverte de récepteurs nucléaires aux hormones (notamment le récepteur aux hormones thyroïdiennes, THRA) par différents types de cellules immunitaires a ouvert un nouveau champ d'investigation pour les immunologistes. Ainsi, T3 et T4 ont été décrites comme jouant un rôle dans le fonctionnement du système immunitaire notamment dans l'activation des

lymphocytes T (LT) conventionnels ou des cellules NK, ou encore lors de la maturation des cellules dendritiques.

Les lymphocytes T « Natural Killer » invariants (iNKT) sont des lymphocytes T innés dotés de caractéristiques phénotypiques et fonctionnelles hybrides entre les cellules de l'immunité adaptative et les cellules de l'immunité innée. Les iNKT se développent dans le thymus, dans lequel elles acquièrent un programme fonctionnel, avant de coloniser principalement les tissus non lymphoïdes tels que le foie ou les muqueuses comme le poumon. Dans ces organes, elles participent grandement à l'initiation et l'orchestration des réponses immunes en produisant rapidement de grandes quantités de médiateurs solubles (cytokines et chimiokines). Ainsi, de nombreux travaux précliniques suggèrent la possibilité de cibler ces cellules à des fins thérapeutiques notamment pour le traitement du cancer ou en tant qu'adjuvants vaccinaux.

Sur la base d'analyses transcriptomiques en single-cell réalisées au laboratoire, nous observons dans certaines sous-populations de iNKT thymiques, la surexpression de gènes impliqués dans la signalisation des hormones thyroïdiennes (récepteurs nucléaires, transporteurs membranaires). De façon intéressante, nos résultats préliminaires in vivo, obtenus dans un modèle d'hypothyroïdie, suggèrent un rôle inhibiteur des hormones thyroïdiennes sur le développement des iNKT dans le thymus. Dans ce projet de thèse, nous souhaitons donc explorer l'impact des hormones thyroïdiennes sur le développement et les fonctions des lymphocytes iNKT, ainsi que les conséquences sur les réponses immunes dépendantes de ces cellules en contexte pathologique.

Thyroid hormones, primarily triiodothyronine (T3) and thyroxine (T4), are produced by the thyroid gland and are involved in regulating various physiological processes in the body, including metabolism, growth, and development. Moreover, these hormones have been recently shown to participate in the regulation of the immune system. This can be explained by the expression of nuclear receptors (specific of various hormones including T3/T4) by various families of immune cells. For instance, T3 and T4 are implicated in the development and functions of immune cells, such as T cells, NK cells and dendritic cells.

Invariant Natural Killer T cells (iNKT) represent a population of innate T lymphocytes presenting hybrid features of innate and adaptive lymphocytes. These cells derive from the thymus in which they acquire a functional program prior establishing residency in non-lymphoid tissues, prominently in liver and at barrier sites including lungs. Thus, iNKT cells occupy a unique niche in the immune system by initiating and orchestrating the host responses in many pathological settings through the prompt secretion of various soluble mediators (cytokines/chemokines/cytolytic mediators). Based on the abundant literature in preclinical settings, they are also currently highly regarded as attractive targets for the development of innovative cell-based immunotherapies especially in cancer as well as for their adjuvant-like properties in vaccination.

Thus, this PhD project aims at 1) evaluating the implication of thyroid hormones on the functional development of iNKT cells in the thymus, 2) assessing the influence of thyroid hormones on iNKT cell functions during lung infections and 3) characterizing iNKT cell phenotype and functions in patients with hypothyroidism or hyperthyroidism.

## Thématique / Domaine / Contexte

---

Ce projet de thèse est un projet d'immunologie fondamentale ayant pour but de mieux comprendre les mécanismes moléculaires associés à l'éducation du système immunitaire et les éventuelles répercussions sur la qualité des réponses immunes en contexte pathologique (e.g. infections respiratoires). Plus spécifiquement, ce projet visera à décrypter le rôle des hormones thyroïdiennes sur le développement et les fonctions des lymphocytes iNKT. L'étudiant(e) recruté(e) intégrerait l'équipe « Biologie des Lymphocytes T innés & Immunité pulmonaire », équipe INSERM nouvellement créée au sein de l'unité U1100 (CEPR).

Réponse immunitaire

Le rôle des hormones thyroïdiennes, 3,3',5-Triiodo-L-thyronine (T3) et L-thyroxine (T4), sur le développement des organismes est décrit depuis très longtemps. Les hormones thyroïdiennes rentrent dans les cellules via des transporteurs membranaires (MCT8, SLC17A4) puis régulent l'activité cellulaire via des récepteurs nucléaires (THRA et THRB). Il a été démontré que certaines cellules immunitaires expriment ces voies de signalisation et que les hormones thyroïdiennes peuvent influencer leur développement ou leurs fonctions. Le rôle de ces hormones sur la biologie des lymphocytes T innés et notamment sur les iNKT est inconnu.

## Objectifs

---

les objectifs de ce projet de thèse sont 1) d'analyser, dans des modèles murins, l'implication des hormones thyroïdiennes dans le développement et l'homéostasie des cellules iNKT, 2) d'étudier le rôle des hormones thyroïdiennes sur les fonctions des cellules iNKT au cours d'une infection respiratoire et 3) de phénotyper et caractériser fonctionnellement les cellules iNKT chez des patients atteints d'hyperthyroïdie ou d'hypothyroïdie.

## Méthode

---

Techniques d'analyses de la réponse immunitaire, principalement la cytométrie en flux pour l'analyse des cellules et des techniques d'analyses des médiateurs solubles (ELISA, Luminex).

Ce projet nécessite de l'expérimentation animale mais également de la culture cellulaire.

## Résultats attendus - Expected results

---

Nos résultats préliminaires suggèrent un rôle des hormones thyroïdiennes sur le développement de certaines sous-populations de iNKT dans un modèle murin.

## Références bibliographiques

---

1. Bendelac, A., Savage, P.B., Teyton, L. 2007. The biology of NKT cells. *Annu. Rev. Immunol.* 25, 297–336. <https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.25.022106.141711>
2. Cerundolo, V., Salio, M. 2007. Harnessing NKT cells for therapeutic applications. *Curr Top Microbiol Immunol.* 314:325-40. <https://doi.org/10.1007/978-3-540-69511>
3. Baranek, T., Lebrigand, K., de Amat Herbozo, C., Gonzalez, L., Bogard, G., Dietrich, C., Magnone, V., Boisseau, C., Jouan, Y., Trottein, F., Si-Tahar, M., Leite-de-Moraes, M., Mallevaey, T., Paget, C. 2020. High Dimensional Single-Cell Analysis Reveals iNKT Cell Developmental Trajectories and Effector Fate Decision. *Cell Rep.* 2020 Sep 8. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2020.108116>
4. Brent, GA. 2012. Mechanisms of thyroid hormone action. *J Clin Invest.* Sep;122(9):3035-43. <https://doi.org/10.1172/JCI60047>
5. Rubingh, J., van der Spek, A, Fliers, E, Boelen A. 2020. The Role of Thyroid Hormone in the Innate and Adaptive Immune Response during Infection. 2020. *Compr Physiol.* Sep 24;10(4):1277-1287. <https://doi.org/10.1002/cphy.c200003>

## Précisions sur l'encadrement - Details on the thesis supervision

---

Le doctorant sera encadré par le directeur de thèse, au sein d'une équipe dont les membres pourront participer à la formation et ponctuellement à l'encadrement du doctorat. De plus un comité de suivi de thèse sera mis en place pour faire évaluer l'avancement des recherches par des experts.

Le doctorant aura accès a des formations dans le cadre de l'école doctorale.

## Conditions scientifiques matérielles et financières du projet de recherche

---

Utilisation de modèles de souris transgéniques

Manipulation d'agents pathogènes (virus et bactéries)

## Ouverture Internationale

---

Oui

## Objectifs de valorisation des travaux de recherche du doctorant : diffusion, publication et confidentialité, droit à la propriété intellectuelle,...

---

Diffusion dans des congrès de spécialistes

Diffusion au grand public

Publications

## Collaborations envisagées

---

Frédéric Flamant (IGF, Lyon)

Marc Vocanson (CIRI, Lyon)

Patrice Rodien (CHU Angers)

## Profil et compétences recherchées - Profile and skills required

---

Le candidat devra avoir des connaissances en Biologie et plus spécifiquement de forts prérequis en Immunologie. De plus, le candidat devra avoir des compétences en cytométrie en flux et en culture cellulaire.

Le projet nécessite de l'expérimentation animale donc le candidat devra consentir à ce type de manipulations.

Le candidat devra être autonome, capable de mettre en forme et présenter ses résultats de façon claire et rigoureuse.

Un bon niveau en anglais sera particulièrement apprécié.

The candidate must have a strong background in Biology, especially in Immunology. In addition, the candidate must have skills in flow

cytometry and cell culture.

The project requires animal experimentation, so the applicant must consent to this type of manipulation.

Candidates must be autonomous, and able to format and present their results clearly and rigorously. A solid ability to speak English will be particularly appreciated.

Dernière mise à jour le 26 février 2024