



Université Claude Bernard



DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **12 mars 2021**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Madame QUINIOU Gaëlle**

Titre de la thèse : *Caractérisation du flux autophagique de cellules dendritiques humaines au cours de leur maturation : de l'individu sain au patient atteint de la maladie de Crohn*

Résumé



Les cellules dendritiques sont des cellules clés du système immunitaire, passant d'un état immature dans les tissus à un état mature dans les organes lymphoïdes secondaires, notamment, à la suite de la détection de microorganismes infectieux. Parmi les fonctions biologiques régulant ces cellules, l'autophagie joue un rôle essentiel. Ce mécanisme du catabolisme cellulaire séquestre des composants cytosoliques au sein d'autophagosomes néoformés et les dégrade après fusion avec un lysosome. Alors que l'autophagie est généralement étudiée à un instant donné, il convient davantage d'analyser sa dynamique, appelée flux autophagique.

Au cours de ma thèse, j'ai caractérisé trois paramètres cruciaux du flux autophagique : la vitesse, l'intensité et le temps de transition nécessaire à la formation d'autophagosomes. À partir de cette caractérisation, j'ai pu montrer que le flux présente des caractéristiques distinctes entre cellules dendritiques immatures et matures. Ce changement s'opère au cours de la maturation de ces cellules et quelle que soit l'origine du signal de maturation. Enfin, nous avons montré que les cellules dendritiques de patients atteints de la maladie de Crohn exprimant le variant autophagique à risque *ATG16L1 T300A*, perdent leur capacité à moduler le flux au cours de leur maturation.

Ainsi, ces résultats décrivent une signature du flux autophagique propre à l'état immature versus mature des cellules dendritiques primaires humaines et ouvrent des perspectives dans la physiopathologie de la maladie de Crohn. L'étude du flux autophagique pourrait, à terme, être un paramètre pronostique de l'évolution et/ou de traitement personnalisés de la maladie.

Characterization of the autophagic flux of human dendritic cells during their maturation: from healthy donor to Crohn patient

Dendritic cells are key immune cells, from immature status in tissue to a mature status in secondary lymphoid organs, particularly after detection of infectious microorganisms. Among all biological functions that regulate those cells, autophagy plays a central role. This is a catabolic cellular mechanism that confine cytosolic components in autophagosome in formation and eliminate them after fusion with a lysosome. While autophagy is commonly study at the time t , it is better to analyze its dynamic, called autophagic flux.

During my thesis, I have characterized three important parameters of the autophagic flux: the velocity, the intensity, and the time of transition that allow the formation of autophagosomes. From this characterization, we have shown distinct autophagic flux properties between immatures and matures dendritic cells. This modification occurs during the maturation process of those cells and independently of the maturation signal use. Finally, we have demonstrated that dendritic cells from Crohn disease patients that express the autophagic polymorphism *ATG16L1 T300A*, loose their ability to adapt their autophagic flux during their maturation.

Thus, those results describe a specific autophagic flux signature which depend on the maturation status of primary human dendritic cells and open perspectives in the physiopathology of Crohn disease. Autophagic flux study could be, over time, a prognosis parameter of the evolution and/or personal treatment in this disease.