Caractérisation des signatures de vésicules extracellulaires propres aux sous-populations de lymphocytes T régulateurs et de leur contribution à l'homéostasie immunitaire

Numéro de la fiche : OPR-1433

Sommaire

DIRECTION DE RECHERCHE

Martin Nicolas Klein, Professeur - Département de médecine

RENSEIGNEMENTS

martin.nicolas.klein@usherbrooke.ca

UNITÉ(S) ADMINISTRATIVE(S)

Faculté de médecine et des sciences de la santé
Département de médecine
Département d'immunologie et de biologie cellulaire

CYCLE(S)

2e cycle
3e cycle

LIEU(X)

Centre de recherche du CRCHUS
FMSS

Description du projet

Les lymphocytes T régulateurs (Treg) sont essentiels au maintien de l'équilibre immunitaire. Ils préviennent les réponses immunitaires excessives ou prolongées en contrôlant les cellules dendritiques, qui initient et orientent les réponses immunitaires, ainsi que les lymphocytes T effecteurs $CD4^+$, qui coordonnent l'inflammation. Les Treg communiquent par contact direct, par la sécrétion de facteurs solubles et par l'intermédiaire de petites vésicules extracellulaires (sEV). Ces particules nanométriques délimitées par une membrane assurent le transfert de molécules biologiques, notamment des ARN, des protéines, des cytokines, des enzymes, des lipides et des métabolites, entre les cellules, et peuvent modifier la prolifération, l'activation, l'état fonctionnel et les capacités sécrétoires des cellules réceptrices.

Une étude marquante d'Okoye et collaborateurs a fourni la première démonstration mécanistique du rôle des exosomes dans la suppression immunitaire médiée par les Treg. Toutefois, ces travaux fondateurs ont examiné les Treg conventionnels $CD4^+CD25^+Foxp3^+$ comme une population régulatrice globale. Ils n'ont pas permis de déterminer si des sous-populations distinctes de Treg produisent des sEV présentant des cargaisons moléculaires différentes ou des fonctions immunorégulatrices spécialisées. Ainsi, bien que les exosomes dérivés des Treg soient reconnus comme des médiateurs de l'immunosuppression, leur hétérogénéité potentielle selon la sous-population de Treg dont ils proviennent demeure largement inexplorée.

Les Treg regroupent plusieurs sous-populations possédant des caractéristiques phénotypiques et des mécanismes de suppression immunitaire distincts. Celles-ci comprennent notamment les Treg naturels et induits, les cellules T régulatrices de type 1 (Tr1), les Treg $ICOS^+$ et $CXCR5^+$, ainsi que les cellules Th3. Nos résultats préliminaires montrent que les sEV libérées par ces différentes sous-populations régulatrices présentent des profils lipidiques et cytokiniques distincts. Ces observations suggèrent que chaque sous-population pourrait

produire des sEV dotées d'une cargaison moléculaire caractéristique et d'une capacité spécialisée à moduler les réponses immunitaires. Cependant, les mécanismes par lesquels l'identité des sous-populations de Treg détermine la composition des sEV, ainsi que l'impact fonctionnel de ces différences moléculaires sur les cellules dendritiques et les lymphocytes T effecteurs $CD4^+$, demeurent inconnus. Nous posons l'hypothèse que chaque sous-population de Treg libère des sEV moléculairement spécialisées qui régulent différemment ces populations cellulaires immunitaires.

Objectif 1 : Définir et comparer les signatures moléculaires des cargaisons transportées par les sEV produites par différentes sous-populations de Treg. Les sous-populations de Treg seront isolées à partir de rate de souris par tri cellulaire, puis cultivées selon des conditions standardisées. Les sEV seront purifiées à partir des surnageants de culture et validées sur la base de leur taille, de leur structure et de leurs marqueurs moléculaires. Nous mettrons ensuite en œuvre une approche intégrée de multi-omique afin de caractériser leur contenu. Le séquençage des petits ARN permettra d'identifier les microARN vésiculaires, la protéomique quantitative déterminera la composition protéique, des dosages multiplex mesureront certaines cytokines et enzymes sélectionnées, tandis que la spectrométrie de masse servira à caractériser les métabolites. L'intégration de ces ensembles de données révélera des signatures moléculaires communes et spécifiques à chaque sous-population, tout en permettant de prioriser des molécules candidates pour les études fonctionnelles.

Objectif 2 : Déterminer comment les sEV issues de chaque sous-population de Treg régulent directement et indirectement les cellules dendritiques et les lymphocytes T effecteurs $CD4^+$. Des cellules immunitaires purifiées seront exposées à des doses standardisées de sEV, puis les modifications de leur prolifération, de leur activation, de leur état fonctionnel et de leur production de médiateurs immunitaires seront évaluées. Nous déterminerons si les sEV influencent différentes réponses des lymphocytes T $CD4^+$ et modifient la maturation ainsi que les propriétés régulatrices des cellules dendritiques. Puisque les cellules dendritiques orchestrent les réponses des lymphocytes T $CD4^+$, les cellules dendritiques exposées aux sEV seront ensuite mises en co-culture avec des lymphocytes T effecteurs $CD4^+$. La comparaison entre ces réponses et celles induites par une exposition directe des lymphocytes T permettra de distinguer les effets exercés directement sur les lymphocytes T de ceux médiés par des modifications de la fonction dendritique. Les données moléculaires et fonctionnelles seront ensuite intégrées afin d'identifier les composantes des cargaisons vésiculaires associées à des réponses cellulaires spécifiques.

Discipline(s) par secteur

Sciences de la santé

Biologie cellulaire, Biologie moléculaire, Immunologie

Financement offert

Oui

La dernière mise à jour a été faite le 7 août 2026. L'Université se réserve le droit de modifier ses projets sans préavis.