



UNIL | Université de Lausanne

Faculté de biologie  
et de médecine

## Soutenance de thèse

### **Madame Claire IMBRATTA**

Titulaire d'un Master en biologie moléculaire et cellulaire spécialité immunologie  
de l'Université Pierre et Marie Curie / Paris VI, France

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

sa thèse intitulée :

### **Rôle du facteur de transcription MAF dans le contrôle de la balance Treg-Th17 dans le maintien de l'homéostasie intestinale**

**Directeur de thèse :**

Monsieur le Professeur Daniel SPEISER

Cette soutenance aura lieu le

**Vendredi 14 décembre 2018 à 17h00**

Salle 301, CLE, ch. des Boveresses 155, 1066 Epalinges

L'entrée est publique

Prof. Niko GELDNER  
Directeur de l'École Doctorale



UNIL | Université de Lausanne

Faculté de biologie  
et de médecine

**ROLE DU FACTEUR DE TRANSCRIPTION MAF DANS LE CONTROLE DE LA  
BALANCE TREG-TH17 DANS LE MAINTIEN DE L'HOMÉOSTASIE  
INTESTINALE**

Claire Imbratta, Département d'Oncologie, UNIL

RESUMÉ LARGE PUBLIC :

Situées à l'interface entre l'organisme et l'environnement extérieur, les muqueuses constituent une barrière physique face à l'invasion de potentiels pathogènes. Elles sont équipées d'un système immunitaire hautement efficace, constitué d'une diversité de cellules spécialisées. De manière opposée, les muqueuses doivent être capables de tolérer, c'est-à-dire de restreindre la réponse immunitaire à certains types de composés inoffensifs, comme ceux provenant de notre alimentation ou de la flore commensale. Cette mission primordiale à notre survie est notamment opérée par des cellules appelées lymphocytes T CD4<sup>+</sup> régulateurs (Tregs).

Cette thèse a eu pour but d'étudier les facteurs requis au maintien de la tolérance intestinale par les cellules immunitaires. Pour ce faire nous avons généré un modèle de souris déficient pour le gène *Maf* codant le facteur de transcription MAF dans tous les lymphocytes T. De manière surprenante ces souris développent une sévère inflammation du colon associée à une perte importante de poids. Une analyse plus approfondie a permis d'observer une dérégulation au sein des Tregs. En effet, le sous-type de Tregs 'RORγt<sup>+</sup>', connu pour être le plus abondant et le plus efficace dans le colon, est quasi-inexistant en l'absence de MAF. Les Tregs 'RORγt<sup>+</sup>', bien que largement représentés présentent un défaut de fonction reflété par l'absence de production de la cytokine immunosuppressive IL-10. Ainsi le gène *Maf* est nécessaire au développement et à la fonction des différentes populations de Tregs régulant l'homéostasie du colon. De manière à mieux comprendre le rôle de MAF, nous avons généré un second modèle de souris dans lequel *Maf* est inactivé uniquement dans les Tregs. Étonnamment, ces souris ne montrent aucun signe de colite ni de perte de poids, bien qu'un déséquilibre de la balance Treg soit observé. Cela nous a laissé penser que l'ablation de MAF dans d'autres lymphocytes T présents dans le premier modèle joue un rôle dans le développement de l'inflammation. Plus particulièrement, nous avons identifié la population de lymphocytes T CD4<sup>+</sup> Th17 comme étant dysfonctionnelle due à son incapacité à produire la même molécule IL-10 en l'absence de MAF. Par conséquent, l'expression du gène *Maf* dans les lymphocytes T CD4<sup>+</sup> est nécessaire à l'établissement de leurs fonctions régulatrices.

Ainsi, nos travaux ont permis d'identifier le gène *Maf* comme un des acteurs fondamentaux de la régulation immunitaire intestinale.