



UNIL | Université de Lausanne

Faculté de biologie
et de médecine

Soutenance de thèse

Monsieur Sylvain PERRIOT

Titulaire d'un Diplôme d'état de docteur en pharmacie
et d'un Master biotechnologie et ingénierie diagnostique et thérapeutique
de l'Université de Grenoble-Alpes, 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 :

Development of a human iPSC-derived central nervous system model: applications to study multiple sclerosis physiopathology

Directeur de thèse :

Monsieur le Professeur Renaud DU PASQUIER

Cette soutenance aura lieu le

Vendredi 25 janvier 2019 à 17h00

Salle B301, CLE, ch. des Boveresses 155, 1066 Epalinges

L'entrée est publique

Prof. Niko GELDNER
Directeur de l'École Doctorale

10.01.2019

Développement d'un Modèle de Système Nerveux Central Dérivé de Cellules Souches Pluripotentes Induites: Applications pour l'Etude de la Physiopathologie de la Sclérose en Plaques

La sclérose en plaques (SEP) est une maladie auto-inflammatoire du système nerveux central. Elle est caractérisée par une destruction de la myéline, une substance synthétisée par les oligodendrocytes, et qui permet la conduction de l'influx nerveux. Cette démyélinisation engendre sur le long terme la mort des neurones et provoque de graves troubles neurologiques. On sait que ces attaques sur la myéline sont causées par le système immunitaire mais les mécanismes précis ne sont pas connus. Malgré cet important manque de connaissances, aucun modèle expérimental n'a jusque-là été développé pour étudier les effets des cellules immunitaires de patients atteints de SEP sur le système nerveux central humain.

En effet, il est pratiquement impossible d'obtenir des échantillons de tissu cérébral de ces patients. Pour résoudre ce problème, nous avons développé un modèle *in vitro* de système nerveux central humain, dérivé de cellules souches pluripotentes induites (iPSCs). Cette technologie permet de reprogrammer des cellules adultes, tels que des cellules du sang, en cellules souches pluripotentes ayant les mêmes caractéristiques que des cellules souches embryonnaires. Grâce à ces cellules souches, nous pouvons générer des neurones, astrocytes et oligodendrocytes, les principales cellules du système nerveux central humain, et ainsi obtenir un modèle expérimental de « mini-cerveau » *in vitro*. L'avantage majeur de notre modèle est qu'il est dérivé directement de cellules de patients atteints de SEP, et possède donc une compatibilité HLA parfaite avec les cellules immunitaires de ces patients, compatibilité en particulier nécessaire pour l'étude des lymphocytes T.

Avec ce modèle, nous pouvons étudier deux questions fondamentales, jusque-là sans réponse, dans la physiopathologie de la SEP :

- Quels sont les effets directs des lymphocytes T de patients SEP sur les cellules de leur système nerveux central ?
- Comment les cellules du système nerveux central réagissent au contexte inflammatoire de la SEP ?

Premièrement, nous avons utilisé ce modèle pour démontrer que les astrocytes, des cellules clés dans la neuroinflammation, répondent de manière très contrastée à différents médiateurs inflammatoires associés à la SEP. Nos résultats laissent donc penser que ces astrocytes possèdent différentes fonctions, dépendamment du contexte inflammatoire, un concept jusque-là non démontré sur des cellules humaines.

Deuxièmement, grâce à la compatibilité HLA parfaite de notre modèle avec les cellules immunitaires des patients, nous avons pu développer un système permettant d'identifier des lymphocytes T reconnaissant spécifiquement des cellules du système nerveux central. Ces lymphocytes étant suspectées d'être les responsables directs des attaques sur la myéline, notre système nous permettra de caractériser ces cellules et d'étudier si elles sont effectivement pathogéniques.