

APPEL A PROJETS DE THÈSE 2026 CONCOURS DE L'ED 658 – Sciences du vivant

Formulaire à compléter et déposer par les porteurs de projet de thèse HDR via l'adresse mail suivante :
ed658@univ-amu.fr OU/ET romane.haddadi@univ-amu.fr

MERCI DE METTRE EN SUJET DU MAIL : Concours ED 658 2026 porteur de projet
Ces dossiers seront publiés pour que les candidats postulent.

au plus tard le 3 mars 2026.

INTITULÉ DU PROJET

Implication des LysoDCs dans la mise en place de l'immunité intestinale

Role of LysoDCs in the establishment of intestinal immunity

1- Directrice ou directeur de thèse HDR

NOM	LELOUARD	Prénom	Hugues
Téléphone portable	0605120473	Courriel	lelouard@ciml.univ-mrs.fr

Unité de recherche (UR) de rattachement

Code (acronyme et n°) de l'UR à AMU :	UMR 7280
---------------------------------------	----------

Nom de l'UR :	Centre d'Immunologie de Marseille-Luminy (CIML)
---------------	---

Directrice ou directeur de l'UR

Nom	MILPIED	Prénom	Pierre
-----	---------	--------	--------

2- Codirectrice ou codirecteur de thèse, le cas échéant

NOM		Prénom	
Téléphone portable		Courriel	

Unité de recherche (UR) de rattachement

Code (acronyme et n°) de l'UR à AMU :	
---------------------------------------	--

Nom de l'UR :	
---------------	--

Directrice ou directeur de l'UR

Nom		Prénom	
-----	--	--------	--

SPECIALITE : (Rayer les mentions inutiles)

~~Bio-informatique et Génomique~~ / ~~Biochimie Structurale~~ / ~~Biologie du Cancer~~ / ~~Biologie du Développement~~ /
~~Biologie Végétale~~ / ~~Biotechnologie~~ / Immunologie / Microbiologie et interactions hôte-pathogènes /
Neurosciences

SOUS JURY POUR LE CONCOURS : (Rayer les mentions inutiles)

JURY 1 : BIOLOGIE CELLULAIRE
~~JURY 2 : MICROBIOLOGIE – GÉNOMIQUE~~
~~JURY 3 : NEURSCIENCE~~

**APPEL A PROJETS DE THÈSE 2026
CONCOURS DE L'ED 658 – Sciences du vivant**

MERCI DE REMPLIR TOUTES LES INFORMATIONS EN FRANÇAIS ET EN ANGLAIS

Description de la problématique de recherche - Project description

Bien que le microbiote colonise l'intestin dès la naissance, la maturation fonctionnelle du système immunitaire intestinal survient majoritairement après le sevrage (Wagner et al., 2021). La transition vers une alimentation solide s'accompagne, chez le nourrisson, d'une profonde reconfiguration du microbiote et des métabolites intestinaux. Ces changements déclenchent une « réaction immunitaire de sevrage » nécessaire à l'établissement d'une immunité intestinale protectrice à l'âge adulte (Al Nabhani et al., 2019). En l'absence de cette réponse, l'individu s'expose à un risque accru de dysfonctionnements immunitaires et de pathologies inflammatoires. Si les cellules effectrices et cytokines impliquées dans cette réaction de sevrage ont été bien décrites, les mécanismes précoces qui en assurent l'initiation restent à élucider.

Les plaques de Peyer (PPs) sont les principaux organes lymphoïdes secondaires de l'intestin grêle responsables de l'initiation des réponses immunitaires intestinales (Luciani et al., 2022). Il est donc essentiel de caractériser, au sein des PPs, la nature, la cinétique et les acteurs cellulaires de la réaction immunitaire induite par le sevrage. Nous avons précédemment identifié une population de cellules dendritiques dérivées de monocytes, les LysoDCs, qui se distinguent par une forte expression du lysozyme, un puissant agent antibactérien, et par une excellente capacité à capturer les antigènes particuliers de la lumière intestinale ainsi que les bactéries entéropathogènes (Lelouard et al., 2010 ; Lelouard et al., 2012 ; Bonnardel et al., 2015 ; Wagner et al., 2020). Absentes des villosités et localisées essentiellement dans la région sous-épithéliale des PPs, les LysoDCs sont capables d'émettre des prolongements dendritiques leur permettant d'échantillonner directement le contenu luminal à travers des pores transcellulaires spécifiquement formés par les cellules M (Lelouard et al., 2012). Après activation, les LysoDCs migrent vers les zones T, où elles activent les lymphocytes T naïfs et initient des réponses immunitaires de type Th1 et Th17 ainsi que des réponses T cytotoxiques (Bonnardel et al., 2015 ; Martinez-Lopez et al., 2019 ; Wagner et al., 2020 ; Kim et al., 2021 ; Kim et al., 2023).

Nous avons montré que la réaction immunitaire de sevrage dans les PPs s'accompagne d'un recrutement accru de LysoDCs, en particulier sous une forme immature. Cependant, leur rôle précis dans cette réponse demeure inconnu, notamment en raison de l'absence, jusqu'à présent, de modèles permettant leur déplétion efficace et spécifique. Afin de lever cette limitation, nous avons mis au point plusieurs modèles de déplétion, transitoires ou permanents, des LysoDCs. Ces outils permettront au cours de ce projet doctoral, d'évaluer leur contribution à la réaction immunitaire de sevrage et à l'établissement durable de l'immunité intestinale.

APPEL A PROJETS DE THÈSE 2026 CONCOURS DE L'ED 658 – Sciences du vivant

Although the intestinal microbiota is established at birth, the functional maturation of the intestinal immune system occurs predominantly after weaning (Wagner et al., 2021). The transition to solid food is accompanied, in infants, by a profound reshaping of the microbiota and of the intestinal metabolic landscape. These changes trigger a “weaning reaction,” which is essential for the establishment of protective intestinal immunity in adulthood (Al Nabhani et al., 2019). In the absence of this response, individuals face an increased risk of immune dysregulation and inflammatory diseases. While the effector cells and cytokines involved in this weaning reaction have been well characterized, the early mechanisms that initiate this response remain unknown.

Peyer’s patches (PPs) are the main secondary lymphoid organs of the small intestine responsible for initiating intestinal immune responses. It is therefore crucial to characterize, within PPs, the nature, kinetics, and cellular actors of the immune reaction induced by weaning. We previously identified a population of monocyte-derived dendritic cells, termed LysoDCs, characterized by high expression of the antibacterial enzyme lysozyme and a strong capacity to capture particulate antigens from the intestinal lumen as well as enteropathogenic bacteria (Lelouard et al., 2010; Bonnardel et al., 2015; Wagner et al., 2020). Absent from the villi and primarily localized in the subepithelial dome region of PPs, LysoDCs extend dendrites that allow them to directly sample luminal content through transcellular pores specifically formed by M cells (Lelouard et al., 2012). Upon activation, LysoDCs migrate to T-cell zones, where they activate naïve T lymphocytes and initiate Th1, Th17, and cytotoxic T-cell responses (Bonnardel et al., 2015; Martinez-Lopez et al., 2019; Wagner et al., 2020; Kim et al., 2021; Kim et al., 2023).

We have shown that the weaning reaction in PPs is associated with increased recruitment of LysoDCs, particularly in an immature state. However, their precise role in this response remains unknown, largely due to the lack of efficient and specific depletion models. To overcome this limitation, we have developed several transient and permanent LysoDC depletion models. These tools will enable, throughout this doctoral project, the assessment of LysoDC contribution to the weaning reaction and to the long-term establishment of intestinal immunity.

Mots clés – Keywords

Immunité intestinale, Sevrage, Plaques de Peyer, Phagocytes, Cellules dendritiques, Macrophages
Intestinal immunity, weaning, Peyer’s patch, Phagocytes, Dendritic cells, Macrophages

**APPEL A PROJETS DE THÈSE 2026
CONCOURS DE L'ED 658 – Sciences du vivant**

Thématique / Domaine / Contexte - Theme / Field / Context

Bien que le microbiote colonise l'intestin dès la naissance, la maturation fonctionnelle du système immunitaire intestinal survient majoritairement après le sevrage. La transition vers une alimentation solide s'accompagne, chez le nourrisson, d'une profonde reconfiguration du microbiote et des métabolites intestinaux. Ces changements déclenchent une « réaction immunitaire de sevrage » nécessaire à l'établissement d'une immunité intestinale protectrice à l'âge adulte. En l'absence de cette réponse, l'individu s'expose à un risque accru de dysfonctionnements immunitaires et de pathologies inflammatoires. Si les cellules effectrices et cytokines impliquées dans cette réaction de sevrage ont été bien décrites, les mécanismes précoces qui en assurent l'initiation restent à élucider. Les plaques de Peyer (PPs) sont les principaux organes lymphoïdes secondaires de l'intestin grêle responsables de l'initiation des réponses immunitaires intestinales. Il est donc essentiel de caractériser, au sein des PPs, la nature, la cinétique et les acteurs cellulaires de la réaction immunitaire induite par le sevrage.

Although the intestinal microbiota is established at birth, the functional maturation of the intestinal immune system occurs predominantly after weaning. The transition to solid food is accompanied, in infants, by a profound reshaping of the microbiota and of the intestinal metabolic landscape. These changes trigger a “weaning reaction,” which is essential for the establishment of protective intestinal immunity in adulthood. In the absence of this response, individuals face an increased risk of immune dysregulation and inflammatory diseases. While the effector cells and cytokines involved in this weaning reaction have been well characterized, the early mechanisms that initiate this response remain unknown. Peyer's patches (PPs) are the main secondary lymphoid organs of the small intestine responsible for initiating intestinal immune responses. It is therefore crucial to characterize, within PPs, the nature, kinetics, and cellular actors of the immune reaction induced by weaning.

APPEL A PROJETS DE THÈSE 2026 CONCOURS DE L'ED 658 – Sciences du vivant

Objectifs

1/ caractériser, au sein des PPs, la nature, la cinétique et les acteurs cellulaires de la réaction immunitaire induite par le sevrage.

2/ Définir le rôle des LysoDCs dans cette réaction immunitaire.

1/ Characterize, within PPs, the nature, kinetics, and cellular actors of the immune reaction induced by weaning.

2/ Define the role of LysoDCs in the weaning reaction.

Méthode – Method

Suivi de toutes les populations immunitaires dans les plaques de Peyer (sites inducteurs) et les villosités (sites effecteurs) de souris déficientes ou non en LysoDCs entre le jour de sevrage (jour 21) et l'âge adulte (jour 42). Analyse des populations cellulaires effectuée par microscopie confocale spectrale et cytométrie en flux spectrale.

Longitudinal monitoring of all immune cell populations in Peyer's patches (inductive sites) and villi (effector sites) of LysoDC-deficient and control mice from weaning (day 21) to adulthood (day 42).

Cellular population analysis performed using spectral confocal microscopy and spectral flow cytometry.

Références bibliographiques

- Al Nabhani, Z., Dulauroy, S., Marques, R., Cousu, C., Al Bounny, S., Dejardin, F., Sparwasser, T., Berard, M., Cerf-Bensussan, N., and Eberl, G. (2019). A Weaning Reaction to Microbiota Is Required for Resistance to Immunopathologies in the Adult. *Immunity* 50, 1276-1288 e1275. 10.1016/j.immuni.2019.02.014.
- Bonnardel, J., Da Silva, C., Henri, S., Tamoutounour, S., Chasson, L., Montanana-Sanchis, F., Gorvel, J.P., and Lelouard, H. (2015). Innate and Adaptive Immune Functions of Peyer's Patch Monocyte-Derived Cells. *Cell reports* 11, 770-784. 10.1016/j.celrep.2015.03.067.
- Kim, S.H., Cho, B.H., Kim, K.S., and Jang, Y.S. (2021). Complement C5a promotes antigen cross-presentation by Peyer's patch monocyte-derived dendritic cells and drives a protective CD8(+) T cell response. *Cell reports* 35, 108995. 10.1016/j.celrep.2021.108995.
- Kim, S.H., Shim, E.H., Kim, D.J., and Jang, Y.S. (2023). C5aR(+) dendritic cells fine-tune the Peyer's patch microenvironment to induce antigen-specific CD8(+) T cells. *NPJ Vaccines* 8, 120. 10.1038/s41541-023-00720-z.
- Lelouard, H., Henri, S., De Bovis, B., Mugnier, B., Chollat-Namy, A., Malissen, B., Meresse, S., and Gorvel, J.P. (2010). Pathogenic bacteria and dead cells are internalized by a unique subset of Peyer's patch dendritic cells that express lysozyme. *Gastroenterology* 138, 173-184 e171-173. 10.1053/j.gastro.2009.09.051.
- Lelouard, H., Fallet, M., de Bovis, B., Meresse, S., and Gorvel, J.P. (2012). Peyer's patch dendritic cells sample antigens by extending dendrites through M cell-specific transcellular pores. *Gastroenterology* 142, 592-601 e593. 10.1053/j.gastro.2011.11.039.
- Martinez-Lopez, M., Iborra, S., Conde-Garrosa, R., Mastrangelo, A., Danne, C., Mann, E.R., Reid, D.M., Gaboriau-Routhiau, V., Chaparro, M., Lorenzo, M.P., et al. (2019). Microbiota Sensing by Mincle-Syk Axis in Dendritic Cells Regulates Interleukin-17 and -22 Production and Promotes Intestinal Barrier Integrity. *Immunity* 50, 446-461 e449. 10.1016/j.immuni.2018.12.020.
- Luciani, C., Hager, F.T., Cerovic, V., and Lelouard, H. (2022). Dendritic cell functions in the inductive and effector sites of intestinal immunity. *Mucosal Immunol* 15, 40-50. 10.1038/s41385-021-00448-w.
- Wagner, C., Bonnardel, J., Da Silva, C., Spinelli, L., Portilla, C.A., Tomas, J., Lagier, M., Chasson, L., Masse, M., Dalod, M., et al. (2020). Differentiation Paths of Peyer's Patch LysoDCs Are Linked to Sampling Site Positioning, Migration, and T Cell Priming. *Cell reports* 31, 10.1016/j.celrep.2020.03.043.
- Wagner, C., Torow, N., Hornef, M.W., and Lelouard, H. (2021). Spatial and temporal key steps in early-life intestinal immune system development and education. *The FEBS journal*. 10.1111/febs.16047.

APPEL A PROJETS DE THÈSE 2026
CONCOURS DE L'ED 658 – Sciences du vivant

Conditions scientifiques matérielles et financières du projet de recherche - Scientific, material, and financial conditions of the research project

L'étudiant bénéficiera des ressources matérielles et financières de l'équipe ainsi que des équipements technologiques de pointe du CIML.

The student will benefit from the team's material and financial resources, as well as access to the state-of-the-art technological platforms of the CIML.

Profil et compétences recherchées - Profile and skills required

Master 2 avec un niveau de connaissance élevé en immunologie

Expérimentation animale sur modèles murins

Connaissances en cytométrie en flux

Master's degree (M2) with a strong background in immunology

Experience in animal experimentation using murine models

Knowledge of flow cytometry