

Avis de Soutenance

Madame Amneh AOUDI

Aspects moléculaires et cellulaires de la biologie

Soutiendra publiquement ses travaux de thèse intitulés

Du cæcum au côlon distal : spécialisation régionale des fonctions immunitaires des cellules épithéliales intestinales en homéostasie et dans les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

Travaux dirigés par Monsieur Saidi M'HOMA SOUDJA

Soutenance prévue le **mercredi 01 avril 2026** à 14h00

Lieu : G1 Université Claude Bernard Lyon1 Campus Charles Mérieux 50, Avenue Tony Garnier 69007
LYON

Composition du jury proposé

M. Saidi M'HOMA SOUDJA	Chargé de recherche	CNRS Lyon	Directeur de thèse
M. Stéphane PAUL	Professeur des universités - praticien hospitalier	Université Jean Monnet Saint-Étienne	Examineur
Mme Lena ALEXOPOULOU	Directrice de recherche	CNRS Marseille	Rapporteuse
Mme Hang NGUYEN	Directrice de recherche	INSERM Clermont-Ferrand	Rapporteuse
Mme Christine DELPRAT	Professeure des universités	Université Claude Bernard Lyon 1	Examinatrice
M. Jean-Claude SIRARD	Directeur de recherche	INSERM Lille	Examineur

Mots-clés : Épithélium intestinal, spécialisation régionale, homéostasie muqueuse, maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, interactions épithélio-immunitaires., côlon distal.

Résumé :

Le côlon est organisé en régions distinctes, et cette anatomie régionale influence fortement le développement des maladies. Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin et le cancer colorectal n'atteignent pas le côlon de façon uniforme : la rectocolite hémorragique touche principalement le rectum et le côlon distal, tandis que la maladie de Crohn affecte fréquemment l'iléon et le côlon proximal. Le long de l'axe colique, le caecum, le côlon proximal et le côlon distal sont exposés à des communautés microbiennes, des métabolites et des pressions immunitaires différentes, mais leurs fonctions immunitaires épithéliales ont rarement été comparées de manière systématique. Dans cette thèse, nous étudions la programmation immunitaire régionale de l'épithélium colique à l'aide d'approches complémentaires incluant des modèles murins in vivo, le profilage de cytokines, des organoïdes intestinaux 3D et la transcriptomique unicellulaire. Nous analysons comment les voies de détection, l'activité de l'inflammasome et des réseaux de

signalisation clés (WNT, IFN- γ , BMP et TGF- β) façonnent l'identité épithéliale le long du côlon. Nous identifions deux grands sous-ensembles de cellules épithéliales intestinales (CEI) à localisation opposée : un sous-ensemble exprimant le CMH de classe II (MHCII) enrichi dans le caecum et le côlon proximal, et un sous-ensemble exprimant Ly6G, principalement présent dans le côlon distal. À l'état basal, les CEI Ly6G⁺ présentent un phénotype différencié avec de fortes caractéristiques antimicrobiennes, tandis que les CEI MHCII⁺ exhibent un profil transcriptionnel plus « stem-like ». Enfin, nous apportons des éléments indiquant que les cellules lymphoïdes innées, en particulier les ILC de groupe 1 (ILC1), contribuent à la génération et au maintien du programme épithélial proximal MHCII⁺ via la production d'IFN- γ . Nous proposons en outre que l'IL-18 dérivée de l'épithélium pourrait activer les ILC1 à produire de l'IFN- γ , induisant ensuite l'expression de MHCII dans l'épithélium et soutenant la régionalisation proximale. Globalement, ce travail montre que l'épithélium intestinal n'est pas une barrière uniforme mais comporte des états immunitaires distincts selon les régions du côlon, ce qui aide à comprendre la susceptibilité régionale à l'inflammation et au cancer et soutient des stratégies thérapeutiques région-spécifiques ciblant les interactions épithélium, immunité, microbiote.

Summary:

The colon is organized into distinct regions, and this regional anatomy strongly influences how diseases develop. Inflammatory bowel disease and colorectal cancer do not affect the colon uniformly: ulcerative colitis mainly involves the rectum and distal colon, whereas Crohn's disease frequently targets the ileum and proximal colon. Along the colonic axis, the caecum, proximal colon and distal colon are exposed to distinct microbial communities, metabolite landscapes and immune pressures, yet their epithelial immune functions have rarely been systematically compared. In this thesis, we investigate region-specific immune programming of the colonic epithelium using complementary approaches including in vivo mouse models, cytokine profiling, three-dimensional intestinal organoids and single-cell transcriptomics. We examine how sensing pathways, inflammasome activity and key signaling networks (WNT, IFN- γ , BMP and TGF- β) shape epithelial identity along the colon. We identify two major intestinal epithelial cell subsets with opposite spatial localization: an MHC class II (MHCII) expressing subset enriched in the caecum and proximal colon, and a Ly6G-expressing subset predominantly found in the distal colon. At steady state, Ly6G⁺ epithelial cells display a differentiated phenotype with strong antimicrobial features, whereas MHCII⁺ epithelial cells exhibit a more stem-like transcriptional profile. Finally, we provide evidence that innate lymphoid cells, in particular group 1 ILCs, contribute to the generation and maintenance of the proximal MHCII⁺ epithelial program through IFN- γ production. We further propose that epithelial-derived IL-18 may activate ILC1 to produce IFN- γ , which in turn induces epithelial MHCII expression and supports proximal regionalization. Overall, this work highlights that the intestinal epithelium is not a uniform barrier but comprises distinct immune states across colonic regions, helping to explain region-dependent susceptibility to inflammation and cancer and supporting region-specific therapeutic strategies targeting epithelial, immune, microbial interactions.