

THESE DE DOCTORAT DE

L'UNIVERSITE DE NANTES
COMUE UNIVERSITE BRETAGNE LOIRE

ECOLE DOCTORALE N° 600
Ecole doctorale Ecologie, Géosciences, Agronomie et Alimentation
Spécialité : « Immunologie »

Par

Clélia VILLEMIN

Evaluation du potentiel sensibilisant de protéines alimentaires
Sélection et caractérisation de tests cellulaires

Thèse présentée et soutenue à Nantes, le vendredi 6 décembre 2019
Unité de recherche : INRA, UR 1268 BIA (Biopolymères, Interactions, Assemblages)

Rapporteurs avant soutenance :

Saadia Kerdine-Römer

Professeur des Universités, Université Paris-Sud et INSERM, UMR 996

Laurence Guzylack-Piriou

Chargée de Recherche, INRA, UMR 1331 TOXALIM

Composition du Jury :

Président :

Xavier Saulquin

Professeur des Universités, Université de Nantes et INSERM, UMR 1232 CRCINA

Examineurs :

Fabrice Battais

Chargé de Recherche, INRS

Dir. de thèse :

Sandra Denery

Directrice de Recherche, INRA, UR 1268 BIA

Co-enc. de thèse :

Grégory Bouchaud

Chargé de Recherche, INRA, UR 1268 BIA

Invité(s)

Michel Lopez

Responsable Scientifique, Improve SAS

Titre : Evaluation du potentiel sensibilisant de protéines alimentaires :

Sélection et caractérisation de tests cellulaires

Mots clés : Allergies alimentaires, sensibilisation, cellules dendritiques, évaluation, gliadines

Résumé : Les allergies alimentaires représentent un problème majeur de santé publique. Bien qu'il soit obligatoire d'évaluer le potentiel allergisant de nouvelles protéines alimentaires ou de protéines alimentaires fonctionnalisées avant leur mise sur le marché, il n'existe aucun test validé permettant l'évaluation de leur potentiel sensibilisant. Nous avons sélectionné et caractérisé un modèle cellulaire permettant l'étude de l'influence de protéines alimentaires de référence sur le phénotype et les caractéristiques d'acteurs clés du phénomène de sensibilisation : les cellules dendritiques. Nous observons une modulation de l'expression de marqueurs membranaires et solubles de ces cellules suite à l'exposition aux protéines de référence. L'analyse factorielle de l'expression de ces marqueurs nous a permis

de différencier nos protéines aux potentiels allergisants faibles de celles aux potentiels allergisants élevés. Nous avons également observé que la modification du potentiel sensibilisant des gliadines, des allergènes majeurs du blé, après hydrolyse acide ou enzymatique est associée à une modification de leur interaction avec les cellules dendritiques. Nos résultats démontrent l'importance des propriétés intrinsèques des protéines pour leur interaction avec les cellules immunitaires et pour l'induction d'une réaction immunitaire. Notre étude montre également que notre modèle cellulaire pourrait être une méthode pertinente pour l'étude du potentiel allergisant de protéines alimentaires, ou pourrait être utilisable dans une stratégie d'évaluation du potentiel allergisant.

Title : Evaluation of food proteins' sensitizing potential :

Selection and characterization of cellular assays

Keywords : Food allergy, sensitization, dendritic cells, assessment, gliadins

Abstract : Food allergies are a major public health problem. Before placing a novel food on the market, its allergenic potential must be assessed. Currently, there is no test available to assess the sensitizing potential of new food proteins or functionalized food proteins. We have selected and characterized a cellular model allowing the study of the influence of dietary reference proteins on the phenotype and the characteristics of sensitization key players, dendritic cells. We observe an expression modulation of membrane and soluble markers of these cells following exposure to the reference proteins. The expression analysis of these markers allowed us to differentiate our proteins

with low allergenic potentials from those with high allergenic potentials. We also observed that the modification of the sensitizing potential of gliadins, major wheat allergens, after acid or enzymatic hydrolysis is associated with a modification of their interaction with dendritic cells. Our results demonstrate the importance of the intrinsic properties of proteins for their interaction with immune cells and for the induction of an immune response. This study also shows that our cell model could be a relevant model for the study of the allergenic potential of dietary proteins, or could be used in a strategy to evaluate the allergenic potential.