

TITRE DU PROJET : Etude des ILC3 dans l'activation des lymphocytes T CD8

1) Renseignements administratifs sur la direction de thèse (1 page maximum) :

Directeur de thèse HDR :

Nom : Bruchard

Prénom : Mélanie

2) Descriptif du projet de thèse (devra inclure les rubriques suivantes) :

- nom et label de l'unité de recherche (ainsi que l'équipe interne s'il y a lieu)

U1231, CTM, équipe TIRECS, groupe ICIP

- localisation

Faculté des sciences de santé, 7 boulevard Jeanne d'Arc, 21000 Dijon

- nom du directeur de thèse et du co-directeur s'il y a lieu,

Dr Mélanie Bruchard

- adresse courriel du contact scientifique

melanie.bruchard@inserm.fr

- description du projet (2 pages maximum)

Contexte scientifique général du sujet

Les cellules lymphoïdes innées (ILC) ont été découvertes il y a plus de dix ans, mais nous essayons toujours de comprendre leur rôle dans les maladies et les conditions homéostatiques. Membre de la famille des ILC, les ILC3 sont la contrepartie innée des cellules Th17 avec lesquelles elles partagent l'expression du facteur de transcription ROR γ t. Les ILC3 ont fait l'objet de nombreuses recherches, certaines montrant que ces cellules peuvent traiter et présenter l'antigène aux cellules T CD4, ce qui entraîne l'activation ou l'anergie des cellules T CD4 en fonction de l'environnement, ainsi que l'expression de molécules de costimulation par ILC3, qui sont inductibles.

Notre équipe a récemment montré que les ILC3 étaient responsables d'un recrutement immunitaire massif vers la tumeur après le cisplatine, et qu'ils étaient donc essentiels à l'efficacité de la chimiothérapie (Nat Immunol. 2022). Certaines études ont également identifié des ILC3 à proximité des structures lymphoïdes tertiaires (ou TLS) dans le cancer. Nous pensons que les ILC3 pourraient jouer un rôle dans le développement des TLS parce qu'elles partagent des fonctions et des caractéristiques phénotypiques avec les cellules inductrices du tissu lymphatique (LTI), un autre membre des ILC, qui sont essentielles à la formation des ganglions lymphatiques. Il a également été prouvé que la présentation de l'antigène était obligatoire pour le maintien des TLS. Enfin, les TLS sont de bon pronostic dans le cancer et peuvent favoriser le développement d'une réponse immunitaire adaptative in situ spécifique de l'antigène contre la tumeur.

Objectifs du projet

En se basant sur des données préliminaires obtenues au laboratoire, ce projet va s'attacher à étudier les relations entre ILC3 et lymphocytes T CD8, chez l'Homme et la souris dans un contexte de cancer.

Pour cela, l'étudiant.e en thèse devra réaliser des cocultures entre ILC3 et CD8 in vitro et ex vivo en utilisant des cellules provenant de tissus murin et humain. Des expériences chez la souris porteuse de tumeur in vivo seront également réalisées afin de valider l'importance biologique du phénomène observé.

L'étudiant.e devra analyser les capacités de cellule présentatrice de l'antigène des ILC3 sur les CD8 dans différents contextes et étudier les conséquences de cette interaction sur les ILC3 et les CD8. Dans un second temps, l'importance de cette relation entre ILC3 et CD8 sera testée sur l'efficacité de la réponse antitumorale et sur la formation de TLS in vivo et ex vivo.

- Financement du projet – partie Recherche (montants acquis, type de contrat)

Ce projet est soutenu par un financement de la ligue contre le cancer et par l'ANR pour un montant total de 460 000€

- connaissances et compétences requises

Une base de connaissances solides en immunologie est nécessaire, en oncologie également si possible. Ce projet amènera l'étudiant.e à réaliser des expériences de cytométrie en flux multiparamétrique, des extractions de cellules primaires depuis différents tissus (tumeur, rate et colon chez la souris et sang humain), et la maîtrise des techniques de base en biologie cellulaire et moléculaire est attendue (ELISA, culture cellulaire, Western blot, RT qPCR...). Des cocultures avec des cellules primaires seront au cœur de ce projet d'immuno-oncologie.

Résumé en français et anglais (limité chacun à 1800 caractères)

Les cellules lymphoïdes innées ou ILC ont été découvertes il y a 10 ans et sont séparées en 3 groupes, les ILC1, les ILC2 et les ILC3, suivant les cytokines qu'elles produisent et les facteurs de transcription qu'elles expriment. Ce sont des cellules de l'immunité innée. Les ILC, définies comme CD45+ lignage- CD127+, sont des cellules résidentes des tissus, elles sont donc idéalement localisées pour influencer la réponse immunitaire locale. Les ILC3 sont caractérisées par l'expression du facteur de transcription ROR γ t et la production d'IL-17, d'IL-22 et des lymphotoxines $\alpha\beta$ et sont séparées en deux sous-groupes suivant leur expression de CCR6 ou de NKp46. Les ILC sont retrouvées en plus importante proportion dans de nombreuses tumeurs. L'impact de l'accumulation des ILC sur le développement de la tumeur est dépendant de nombreux facteurs et peut être pro ou anti-tumoral suivant le type d'ILC et le contexte. Cependant, de nombreuses fonctions de ces cellules restent encore à découvrir, en particulier dans le cancer.

Après avoir montré un rôle clé des ILC3 dans la réponse immunitaire déclenchée par le cisplatine, nous souhaitons étudier une fonction nouvellement découverte des ILC3 en tant que cellules présentatrice de l'antigène et observer les effets sur la réponse immunitaire antitumorale.

Innate lymphoid cells (ILC) were discovered ten years ago and are split into three populations, ILC1, ILC2 and ILC3 depending on the cytokines they produce and the transcription factor they express. These innate cells, defined as Lignage- CD127+ are tissue resident, hence ideally located to shape anti-tumor immune responses. ILC3 are characterized by the expression of the transcription factor ROR γ t and by the production of IL-17, IL-22 and the lymphotoxines $\alpha\beta$. ILC3 are split into two sub-population depending on their expression of CCR6 and NKp46. An increase in the ILC population has been observed in many cancers where they can exert pro or anti-tumor effects depending on the

microenvironment. However, many functions of these cells remain to be discovered, particularly in cancer.

Having shown a key role of ILC3s in the immune response triggered by cisplatin, we wish to study a newly discovered function of ILC3s as antigen-presenting cells and observe the effects of this functions on the anti-tumor immune response.

Préciser le domaine de compétence dans la liste ci-dessous (2 choix possibles maximum – ne pas modifier les intitulés : ils sont imposés par certains sites web) :

Biologie

Santé, médecine humaine, vétérinaire

Mots clés : cellules lymphoïdes innées/ Lymphocytes T CD8/ cancer/réponse adaptative