

Ecole doctorale Environnements-Santé
Dossier de projet de thèse « Contrat doctoral Etablissements »
ANNEE 2025

1) Renseignements administratifs sur la direction de thèse¹ (1 page maximum) :

Directeur de thèse HDR :

Nom : Ghiringhelli

Prénom : François

Section CNU :

Grade : PUPH

HDR : Date de soutenance 2009 Discipline : Sciences de la vie

l'HDR devra être soutenue, ou sa soutenance autorisée, au moment du dépôt du présent projet.

Coordonnées (adresse, courriel, téléphone) : 0380737538 CGFL 1 Rue du Professeur Marion, 21000 Dijon

Unité d'appartenance (intitulé, label, n°, directeur) : INSERM1231 ; équipe TIRECs ; F Ghiringhelli

Co-directeur de thèse éventuel :

Nom : Chalmin

Prénom : Fanny

Section CNU :

Grade : Chercheur CLCC

HDR : non ; oui Date de soutenance..... Discipline :

Coordonnées (adresse, courriel, téléphone) : CGFL 1 Rue du Professeur Marion, 21000 Dijon
fchalmin@cgfl.fr, 0380737790

Unité d'appartenance (intitulé, label, n°, directeur) : INSERM1231 ; équipe TIRECs ; F Ghiringhelli

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) INSERM1231, équipe TIRECs

- localisation

Centre GF Leclerc, 1 rue Pr Marion, BP77980, 21079 DIJON cedex

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

François Ghiringhelli, Fanny Chalmin

- adresse courriel du contact scientifique fchalmin@cgfl.fr

- titre du projet

Etude de la déplétion des lymphocytes T CD4 dans la résistance aux immunothérapies PD1

¹ ATTENTION : selon l'article 16 de l'arrêté du 25 mai 2016, le total d'encadrants ne peut pas dépasser 2, sauf si l'un des encadrants appartient au monde socio-économique, qui peut venir en sus, ou en cas de co-tutelle; Le décompte des co-encadrements se fera au prorata du nombre d'encadrants : 1 pour 1 encadrant, ½ pour deux encadrants.

- description du projet (2 pages maximum)

Etude de la déplétion anti-CD4 dans la résistance aux thérapies anti-PD1

Mes recherches visent à comprendre les relations entre les cellules du système immunitaire et leur environnement physiopathologique afin de développer des stratégies thérapeutiques favorisant une réponse immunitaire adaptée. Mes connaissances théoriques et techniques sont pour moi autant d'atouts pour mener des recherches sur les lymphocytes T CD8 à des fins thérapeutiques.

L'importance des cellules T CD8 dans l'immunité antitumorale a été démontrée dans de nombreux types de cancers. Cependant, les tumeurs peuvent échapper à la réponse immunitaire par divers mécanismes d'immunosuppression mis en place par les cellules tumorales. La réactivation des réponses antitumorales des lymphocytes T CD8 grâce au blocage des « immune checkpoints », tels que PD1/PDL1 a démontré des effets notables sur le traitement du cancer. Cependant, son taux de réponse doit encore être amélioré puisque de nombreux patients ne répondent pas à ces approches thérapeutiques et certains types de tumeurs restent largement réfractaires à ces thérapies. Différents mécanismes peuvent être impliqués dans la résistance aux thérapies anti-PD1 : l'absence d'immunogénicité tumorale, le défaut de présentation d'antigènes par les cellules dendritiques, l'absence d'infiltrat immunitaire et enfin l'épuisement terminal des lymphocytes T CD8. Il est donc important de comprendre les mécanismes de résistance afin de les lever.

Nous avons observé qu'une déplétion des lymphocytes T CD4 permettait de lever la résistance aux anti-PD1 chez la souris. Nos expériences montrent que la déplétion CD4 entraîne une accumulation de lymphocytes T CD8 au sein de la tumeur. Nous supposons que ce traitement va favoriser le recrutement des lymphocytes T CD8, améliorant ainsi la réponse aux inhibiteurs de checkpoints. Nos résultats soutiennent l'hypothèse selon laquelle les lymphocytes T CD4 agissent sur les lymphocytes T CD8 et modifient leur capacité à répondre aux anticorps bloquant PD1. Les objectifs de mon projet sont doubles : Comprendre le mécanisme d'accumulation des lymphocytes T CD8 dans la tumeur induite par la déplétion CD4 et identifier les lymphocytes T CD4 infiltrant la tumeur et leur rôle dans l'inhibition du recrutement des lymphocytes T CD8 PD1+.

La déplétion CD4 augmente le recrutement des lymphocytes CD8 au sein de la tumeur et favorise ainsi l'efficacité des thérapies anti-PD1. Pour expliquer les effets induits par l'anticorps anti-CD4, plusieurs axes seront envisagés : dans un premier temps nous analyserons si la déplétion CD4 modifie le recrutement et l'activation d'autres populations immunitaires qui pourraient influencer le recrutement des lymphocytes CD8. Une analyse en cytométrie de chaque population immunitaire infiltrant la tumeur devra être effectuée. Ainsi nous pourrions déterminer si la déplétion CD4 induit l'accumulation d'autres populations immunitaires et si elle modifie leur état d'activation. Nous espérons mettre en évidence un profil transcriptomique particulier qui pourrait expliquer pourquoi les CD8 provenant des souris déplétées en lymphocytes CD4 sont recrutés et en quoi cela améliore l'efficacité des thérapies anti-PD1. L'idée est de savoir s'il existe au sein des cellules CD8 des sous populations particulières recrutées et réactivables ou non au sein de la tumeur (Single cell RNAseq). Nous chercherons aussi à savoir si un sous-type particulier de CD4 participe à l'échec des thérapies anti-PD1, étant donné que la déplétion en lymphocytes CD4 élimine l'ensemble des sous-populations. Il est donc important de déterminer laquelle de ces sous-populations est impliquée dans l'échec des thérapies anti-PD1.

Potentialiser l'activité antitumorale des cellules T CD8 en favorisant leur recrutement représente un énorme intérêt clinique en immunothérapie du cancer. Notre projet

permettrait de lever un des points de résistance aux anti-PD1 dans les cancers murins afin d'être généralisé à l'homme par la suite.

- Financement du projet – partie Recherche (montants acquis, type de contrat) Projet financé par la ligue contre le cancer depuis 2024 30000 par an

- connaissances et compétences requises

Connaissances :

Immunologie des tumeurs, signalisation moléculaire et cellulaire.

Compétences :

Expérimentation sur des souris, techniques de biologie cellulaire (culture, cytométrie en flux) et moléculaire (QPCR, western blot).

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

Résumé français

L'importance des cellules T CD8 dans l'immunité antitumorale a été démontrée dans de nombreux types de cancers. Cependant, les tumeurs peuvent échapper à la réponse immunitaire par divers mécanismes d'immunosuppression mis en place par les cellules tumorales. La réactivation des réponses antitumorales des lymphocytes T CD8 grâce au blocage des « immune checkpoints » a démontré des effets notables sur le traitement du cancer. Cependant, son taux de réponse doit encore être amélioré puisque de nombreux patients ne répondent pas à ces approches thérapeutiques et certains types de tumeurs restent largement réfractaires à ces thérapies. Différents mécanismes peuvent être impliqués dans la résistance aux thérapies anti-PD1 : l'absence d'immunogénicité tumorale, le défaut de présentation d'antigène par les cellules dendritiques, l'absence d'infiltrat immunitaire et enfin l'épuisement terminal des lymphocytes T CD8. Il est donc important de comprendre les mécanismes de résistance afin de les lever.

Nous avons observé qu'une déplétion des lymphocytes T CD4 permettait de lever la résistance aux anti-PD1 chez la souris. Nos expériences montrent que la déplétion CD4 entraîne une accumulation de lymphocytes T CD8 au sein de la tumeur. Nous supposons que ce traitement va favoriser le recrutement des lymphocytes T CD8, améliorant ainsi la réponse aux inhibiteurs de checkpoints. Nos résultats soutiennent l'hypothèse selon laquelle les lymphocytes T CD4 agissent sur les lymphocytes T CD8 et modifient leur capacité à répondre aux anticorps bloquant PD1. Les objectifs au cours de ce projet sont doubles : Comprendre le mécanisme d'accumulation des CD8 dans la tumeur induite par la déplétion CD4 et identifier les lymphocytes T CD4 infiltrant la tumeur et leur rôle dans l'inhibition du recrutement des CD8 PD1+.

Potentialiser l'activité antitumorale des cellules T CD8 en favorisant leur recrutement représente un énorme intérêt clinique en immunothérapie du cancer. Notre projet permettrait de lever un des points de résistance aux anti-PD1 dans les cancers murins afin d'être généralisé à l'homme.

Résumé en anglais

The importance of CD8 T cells in anti-tumor immunity has been demonstrated in many types of cancer. However, tumors can evade the immune response through various immunosuppressive mechanisms put in place by tumor cells. Activating anti-tumor responses of CD8 T lymphocytes through immune checkpoints blocking has shown notable effects in cancer treatment. However, the response rate still needs to be improved since many patients do not respond to these therapeutic approaches, and some types of tumors remain largely refractory to these therapies. Various mechanisms may be involved in resistance to anti-PD1 therapies: the lack of tumor immunogenicity, defects in antigen

presentation by dendritic cells, the absence of immune infiltrates, and finally, the terminal exhaustion of CD8 T lymphocytes. Therefore, it is crucial to understand the mechanisms of resistance in order to overcome them.

We observed that depletion of CD4 T lymphocytes overcame resistance to anti-PD1 in mice. Our experiments show that CD4 depletion leads to an accumulation of CD8 T lymphocytes within the tumor. We hypothesize that this treatment promotes the recruitment of CD8 T lymphocytes, thereby improving the response to checkpoint inhibitors. Our results support the hypothesis that CD4 T lymphocytes influence CD8 T lymphocytes and alter their ability to respond to PD1-blocking antibodies. The objectives of this project are twofold: to understand the mechanism of CD8 accumulation in the tumor induced by CD4 depletion and to identify the CD4 T lymphocytes infiltrating the tumor and their role in inhibiting the recruitment of PD1+ CD8 cells.

Enhancing the anti-tumor activity of CD8 T cells by promoting their recruitment represents a significant clinical interest in cancer immunotherapy. Our project would help overcome one of the resistance points to anti-PD1 therapies in murine cancers, with the potential for it to be applied to humans.

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 : immunothérapie, PD1, cancer, T lymphocytes, résistances