

TITRE DU PROJET : Caractérisation des mécanismes régulant la migration des ILC3 et leur impact sur l'activation immunitaire induite par le cisplatine dans les tumeurs pulmonaires

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

Directeur de thèse HDR :

Nom : BRUCHARD

Prénom : Mélanie

Section CNU : 65

Grade : CRCN INSERM

HDR : 26/01/2024 Discipline : Biologie cellulaire.

Coordonnées (adresse, courriel, téléphone) : CTM U1231, 7 BD Jeanne d'Arc, 21000 DIJON
melanie.bruchard@gmail.com, 06 71 73 66 49

Unité d'appartenance (intitulé, label, n°, directeur) : CTM U1231, Pr Ghiringhelli

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

- CTM U1231 équipe TIRECS
- Faculté des sciences de santé, 7 BD Jeanne d'Arc, 21000 Dijon
- Dr Bruchard mélanie
- melanie.bruchard@inserm.fr

Caractérisation des mécanismes régulant la migration des ILC3 et leur impact sur l'activation immunitaire induite par le cisplatine dans les tumeurs pulmonaires

-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.

Le rôle du système immunitaire dans l'efficacité des traitements anticancéreux est désormais bien établi, mais la contribution des ILC reste largement méconnue. Nos résultats préliminaires montrent que le cisplatine induit le recrutement des ILC3 dans les tumeurs pulmonaires, favorisant l'infiltration des lymphocytes T et des cellules dendritiques, et améliorant la réponse thérapeutique (Nat Immunol 2022). Toutefois, l'origine de ces ILC3 recrutées, les signaux chimiotactiques qui guident leur migration et les mécanismes initiaux déclenchés par la chimiothérapie demeurent inconnus.

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.

La thèse aura pour but de décrypter la cascade d'événements menant à la migration des ILC3 dans le poumon après traitement par chimiothérapie.

Nous faisons l'hypothèse que le cisplatine induit la migration d'ILC3 depuis des réservoirs périphériques via des axes chimiokines–récepteurs spécifiques, et que ces cellules orchestrent une reprogrammation immunitaire du microenvironnement tumoral. Par des expériences in vivo, des analyses en single-cell RNA-seq et des approches spatiales dans des modèles de cancer du poumon orthotopique chez la souris, nous allons : (1) identifier l'origine tissulaire des ILC3 mobilisées par le cisplatine, (2) caractériser les voies chimiotactiques responsables de leur recrutement tumoral, (3) déterminer les signaux en amont qui induisent l'expression des chimiokines, (4) déterminer le rôle fonctionnel des ILC3 dans la réponse antitumorale. Les découvertes clés seront validées dans des échantillons humains.

Ce projet identifiera un nouveau mécanisme immunitaire induit par la chimiothérapie et ouvrira la voie à des stratégies thérapeutiques innovantes visant à renforcer l'efficacité du traitement du cancer du poumon.

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

Ce projet est financé par la fondation ARC (70 000€) et par la ligue contre le cancer (30 000€).

- 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 sur la souris (injection de cellules cancéreuses/ de traitements/ récupération d'organes), 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...).

Un savoir-faire ou une volonté de se former en analyse de données de séquençage ARN serait un plus.

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

Le rôle du système immunitaire dans l'efficacité des traitements anticancéreux est désormais bien établi, mais la contribution des cellules lymphoïdes innées (ILC) reste largement méconnue. Nos résultats préliminaires montrent que le cisplatine induit le recrutement des ILC3 dans les tumeurs pulmonaires, favorisant l'infiltration des lymphocytes T et des cellules dendritiques, et améliorant la réponse thérapeutique. Toutefois, l'origine de ces ILC3 recrutées, les signaux chimiotactiques qui guident leur migration et les mécanismes initiaux déclenchés par la chimiothérapie demeurent inconnus.

Nous faisons l'hypothèse que le cisplatine induit la migration d'ILC3 depuis des réservoirs périphériques via des axes chimiokines–récepteurs spécifiques, et que ces cellules orchestrent une reprogrammation immunitaire du microenvironnement tumoral. Par des expériences in vivo, ex vivo, de biologie cellulaire et moléculaire ainsi que par des analyses en single-cell RNA-seq et des approches spatiales dans des modèles de cancer du poumon orthotopique chez la souris, nous allons décrypter la cascade d'événements menant à la

migration des ILC3 dans le poumon après traitement par chimiothérapie. Les découvertes clés seront validées dans des échantillons humains.

Ce projet identifiera un nouveau mécanisme immunitaire induit par la chimiothérapie et ouvrira la voie à des stratégies thérapeutiques innovantes visant à renforcer l'efficacité du traitement du cancer du poumon.

The immune system plays a decisive role in determining the outcome of cancer therapies, yet how innate lymphoid cells (ILCs) contribute to treatment-induced immunity remains poorly characterized. Our preliminary data demonstrate that cisplatin promotes the recruitment of ILC3 into lung tumors, where they enhance dendritic cell and T cell infiltration and improve therapeutic efficacy. However, the origin of these ILC3, the chemokine signals that guide their migration, and the upstream mechanisms that trigger this innate immune mobilization are unknown.

We hypothesize that cisplatin induces the migration of ILC3 from peripheral reservoirs through chemotactic pathways, and that ILC3 orchestrate immune remodeling in the tumor microenvironment. Using in vivo and ex vivo experiments, as well as cellular and molecular biology, single-cell RNA-seq analyses, and spatial approaches in orthotopic lung cancer models in mice, we will decipher the cascade of events leading to the migration of ILC3 to the lung after chemotherapy. Key discoveries will be validated in Human samples.

By defining how to modulate ILC3 trafficking, this study will open new therapeutic strategies to enhance chemotherapy and improve patient outcomes in lung cancer.

Préciser le domaine de compétence dans la liste ci-dessous :

- Biologie
- Santé, médecine humaine, vétérinaire

Indiquez quelques mots clés concernant votre sujet) :

Cancer/ Chimiothérapie/ cellules lymphoïdes innées/ migration cellulaire/ Immunologie