

FICHE SUJET DE THESE

Sujet N° (à remplir par l'ED) :	FINANCEMENT : <input type="checkbox"/> Demandé <input type="checkbox"/> Acquis	Origine du financement :
Titre de la thèse : C-NU-Etude par transcriptomique spatiale de l'activité anti-tumorale après entraînement un sepsis pulmonaire.		3 mots-clés : Transcriptomique spatiale Immunité entraînée Action anti-tumorale
Unité/équipe encadrante : UMR1064 / Equipe 6		
Directeur de thèse : Jeremie Poschmann		N° de tél : NA Mail : jeremie.poschmann@chu-nantes.fr
<u>Contexte socioéconomique et scientifique (env. 10 lignes) :</u> La pneumonie acquise en milieu hospitalier (HAP), représente 500,000 cas par an en Europe (données pré pandémie SARS-CoV2). Outre le coût pour les systèmes de santé, le manque de connaissance des causes et des mécanismes de la HAP se traduit par des traitements non-personnalisés et aboutissant pour 10% des cas à un échec. L'impact à long terme d'une infection pulmonaire, nosocomiale ou communautaire, reste également inconnue. Nous savons cependant que l'infection pulmonaire se traduit par un entraînement du système immunitaire (Martin et al., Cells, 2016), alors plus prompt à réagir en cas de nouveau défi comme une seconde infection ou la survenue d'un cancer. Nous avons montré l'avantage conféré par une infection à l'immuno-surveillance anti-tumorale exercée par les lymphocytes T gamma-delta (LT-GD) (Broquet & Gourain et al., Nat.Immunol.).		
<u>Hypothèses et questions posées (env. 8 lignes) :</u> L'hypothèse est que l'activité anti-tumorale des lymphocytes T gamma-delta (LT-GD) entraînés par une infection pulmonaire préalable se base sur des interactions avec d'autres cellules, immunitaires ou épithéliales, et évolue au cours de temps et dans le tissu pulmonaire. Plusieurs questions découlent de cette hypothèse: -Avec quels autres acteurs cellulaires de l'immunité les LT-GD interagissent-ils? -Où sont localisés les LT-GD dans le poumon, et par rapport aux zones tumorales? -Y-a-t-il des profils de LT-GD différents selon leur localisation intra- ou extra-tumorale? -Ces interactions cellulaires, et donc l'efficacité de la protection anti-tumorale conférée par une infection a priori, évoluent-elles dans le temps? L'étudiant en thèse aura pour objectif de répondre à ces questions grâce aux nouvelles approches de transcriptomique spatiale appliquées à nos modèles murins d'infection et de cancer pulmonaire. Les outils bioinformatiques développés devront finalement être transposables à d'autres contextes biologiques.		
<u>Grandes étapes de la thèse (env. 12 lignes) :</u> Work package 1: Développement et mise en production d'outils et pipelines pour l'analyse primaire des données de transcriptomique spatiale et des données en cellule unique afférentes. Cette première tâche inclut une revue de la littérature, la collecte et le nettoyage des données déjà générées par l'équipe d'accueil grâce à notre modèle murin d'infection et de cancer pulmonaire. L'étudiant développera et standardisera ensuite les méthodes bioinformatiques d'analyses primaire de données qu'il mettra en application. Nos données couvrent plusieurs temps de l'infection et/ou du développement de tumeurs pulmonaires afin d'étudier la cinétique de la réponse immunitaire. Work package 2: Analyse secondaire des données de transcriptomique spatiale. L'objectif est d'étudier grâce à des outils déjà existants, ou le développement de nouvelles solutions, les interactions entre les cellules immunitaires et épithéliales, au sein ou entre les différentes structures du tissu, via l'expression de récepteurs et de ligands par les différentes populations cellulaires. Cette étude prendra en compte la dimension temporelle i.e. evolution au cours de l'infection, et spatial, i.e. structures du tissu, des données. Work package 3: Comparaison des résultats et validation. L'étudiant comparera ces résultats, i.e. populations cellulaires, gènes et couples récepteur-ligand d'intérêt, avec des données humaines provenant de nos collaborateurs (Gustave Roussy). Les résultats seront finalement validés par microscopie et cytométrie de flux. Work package 4: Valorisation des résultats. Le temps nécessaire à la rédaction d'articles scientifiques ainsi que du manuscrit de thèse sera pris en compte. L'étudiant devra également participer à des événements scientifiques dans le but de confronter ses résultats à la critique de la communauté scientifique.		
<u>Compétences scientifiques et techniques requises par le candidat (2 lignes) :</u> Connaissances générales en immunologie et en cancérologie. Maîtrise des langages et outils bioinformatiques pour la génomique fonctionnelle.		
<u>3 publications de l'équipe d'accueil relatives au domaine (5 dernières années) :</u> -Broquet and Gourain et al, Nat.Immunol. 2024: Sepsis-trained macrophages promote anti-tumoral tissue-resident T cells. -Montassier et al., Nat.Med. 2023: Robust airway microbiome signatures in acute respiratory failure and hospital-acquired pneumonia -Pan et al., Cancer.Res.Commun. 2023: Identification of an Imidazopyridine-based compound as an oral selective estrogen receptor degrader for breast cancer therapy		
<u>Collaborations nationales et internationales :</u> -Centre de Recherche en Cancérologie et Immunologie Intégrée Nantes Angers, Christophe Blancard (Nantes, France) -Centre de recherche Gustave Roussy, UMR 1186, Fathia Mami-Chouaib (Paris, France)		