

**FICHE SUJET DE THESE**

Sujet N° (à remplir par l'ED) :	FINANCEMENT : <input checked="" type="checkbox"/> Demandé <input type="checkbox"/> Acquis	Origine du financement :
Titre de la thèse : <b>Caractérisation &amp; Manipulation de lymphocytes T <math>\gamma\delta</math> humains à des fins d'immunothérapie anti-tumorale</b>		3 mots-clés : <b>Immunologie/Lymphocytes T/Cancer</b>
Unité/équipe encadrante : <b>Equipe 12/CRCI<sup>2</sup>NA UMR1307 INSERM CNRS 6057 Nantes</b>		
Directeur de thèse : <b>Emmanuel SCOTET</b>		N° de tél : 02 28 08 02 23 Mail : Emmanuel.Scotet@inserm.fr
<p><u>Contexte socioéconomique et scientifique (env. 10 lignes) :</u> Les lymphocytes T gamma delta (<math>\gamma\delta</math>) humains, senseurs et sentinelles de différents stress, réagissent naturellement contre un large spectre de cellules tumorales. Ces effets puissants se traduisent par une activité cytolytique directe et la régulation des fonctions d'autres types cellulaires du système immunitaire. En raison de leurs propriétés uniques et remarquables, telles qu'une importante conservation, l'absence d'allo-réactivité (liée à leur réactivité CMH-indépendante) et leurs fonctions effectrices et de régulation, ces lymphocytes T <math>\gamma\delta</math> font actuellement l'objet d'une attention toute particulière pour des applications cliniques potentielles, notamment dans la mise en place d'immunothérapies anti-tumorales. Cependant, de nombreuses études indiquent aussi des diversités phénotypiques et fonctionnelles assez inattendues au sein de sous-populations de lymphocytes T <math>\gamma\delta</math> humains ainsi que les effets modulateurs de l'environnement tumoral. La mise en place de nouvelles immunothérapies efficaces basées sur ces lymphocytes T, nécessite tout d'abord une meilleure compréhension des mécanismes impliqués dans leur recrutement, leur localisation, leur biologie et leur dynamique au sein des tumeurs solides humaines. Connaître comment leurs fonctions sont impactées dans l'écosystème tumoral, peut permettre par la suite de définir des stratégies spécifiques (ciblage) de manipulation par ingénierie moléculaire permettant, par exemple, de contrer des effets inhibiteurs et ainsi d'améliorer leur efficacité thérapeutique.</p>		
<p><u>Hypothèses et questions posées (env. 8 lignes) :</u> Le programme de recherche réalisé par l'étudiant(e) au cours de sa thèse sera focalisé sur l'<b>identification des mécanismes moléculaires et cellulaires</b> qui contrôlent la polarisation fonctionnelle des lymphocytes T <math>\gamma\delta</math> humains, et sur la compréhension des mécanismes utilisés par l'écosystème tumoral pour faire basculer les lymphocytes T <math>\gamma\delta</math> effecteurs vers un phénotype régulateur ou favoriser le recrutement et le développement de sous-populations de lymphocytes T <math>\gamma\delta</math> régulateurs. L'objectif final sera alors d'exploiter ces informations afin de générer, par <b>ingénierie moléculaire</b>, ou de sélectionner des lymphocytes T <math>\gamma\delta</math> " super-réactifs et tueurs de tumeurs " à des fins immunothérapeutiques.</p>		
<p><u>Grandes étapes de la thèse (env. 12 lignes) :</u> Le programme de recherche réalisé par l'étudiant(e) au cours de sa thèse, se déroulera en étroite collaboration avec une équipe de recherche experte (CRCM, Montpellier). Celui-ci sera structuré autour de 3 axes principaux :</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1- Statut et réactivité des lymphocytes T <math>\gamma\delta</math> humains contre les tumeurs solides / <u>Objectifs</u>: Caractériser les sous-populations de lymphocytes T <math>\gamma\delta</math> humains, leur localisation et marqueurs/fonctions au sein de tumeurs solides humaines infiltrées (prélèvements tumeurs sein &amp; ovaire) / <u>Techniques</u> : cytométrie &amp; imagerie multiplex, analyses transcriptomiques, bio-informatique.</li> <li>2- Manipulation de la réactivité, de la biologie et des propriétés d'adressage tumoral des lymphocytes T <math>\gamma\delta</math> humains contre les tumeurs / <u>Objectif</u>: Etude approfondie de la réactivité de sous-populations sélectionnées de lymphocytes T <math>\gamma\delta</math> humains <i>in vitro</i> / <u>Techniques</u> : Ingénierie par édition génomique, nucléofection, particules pseudovirales spécifiques)</li> <li>3- Analyses précliniques des lymphocytes T <math>\gamma\delta</math> humains re-programmés contre les tumeurs solides / <u>Objectifs</u>: Mesurer l'efficacité des lymphocytes T <math>\gamma\delta</math> humaines identifiées, éventuellement boostés, réactifs contre des tumeurs <i>in vivo</i>. Étudier l'adressage tissulaire/la survie/la localisation/les fonctions de lymphocytes T <math>\gamma\delta</math> humains re-programmés dans des modèles 3D (Tumoroïdes &amp; Microscopie) et murins (Modèles de souris humanisées greffées avec des tumeurs humaines/Transferts adoptifs &amp; Imagerie).</li> </ol>		
<p><u>Compétences scientifiques et techniques requises par le candidat (2 lignes) :</u> Cursus scientifique (ex. M2) / Connaissances en immunologie et biologie moléculaire avec expérience en cytométrie, microscopie, culture cellulaire. Motivation &amp; Capacité de travail en équipe / Aptitudes à la communication / Organisation &amp; rigueur.</p>		
<p><u>3 publications de l'équipe d'accueil relatives au domaine (5 dernières années) :</u> 1- <i>Rafia C, Loizeau C, Renoult O, Harly C, Pecqueur C, Joalland N, <b>Scotet E</b></i>. The antitumor activity of human V<math>\gamma</math>9V<math>\delta</math>2 T cells is impaired by TGF-<math>\beta</math> through significant phenotype, transcriptomic and metabolic changes. <i>Front Immunol.</i> 2023 Jan 19;13:1066336. doi: 10.3389/fimmu.2022.1066336. 2- <i>Rafia C, Harly C, <b>Scotet E</b></i>. Beyond CAR T cells: Engineered V<math>\gamma</math>9V<math>\delta</math>2 T cells to fight solid tumors. <i>Immunol Rev.</i> 2020 Nov;298(1):117-133. doi: 10.1111/imr.12920. 3- <i>Chauvin C, Joalland N, Perroteau J, Jarry U, Lafrance L, Willem C, Retière C, Oliver L, Gratas C, Gautreau-Rolland L, Saulquin X, Vallette FM, Vié H, <b>Scotet E</b>*</i>, Pecqueur C*. NKG2D Controls Natural Reactivity of V<math>\gamma</math>9V<math>\delta</math>2 T Lymphocytes against Mesenchymal Glioblastoma Cells. <i>Clin Cancer Res.</i> 2019 Dec 1;25(23):7218-7228. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-19-0375. * co-senior authors</p>		
<p><u>Collaborations nationales et internationales :</u> V. Lafont / CRCM Montpellier (FR) D. Wesch &amp; D. Kabelitz / UKSH Kiel (GER)</p>		