

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 : Modulation des propriétés immunoactivatrices des cellules endothéliales par des virus oncolytiques		3 mots-clés : Virus oncolytiques Cellules endothéliales Immunothérapie
Unité/équipe encadrante : UMR 1307 (CRCI2NA) – Equipe 1 (ITMI)		
Directeur de thèse : Nicolas BOISGERAULT		N° de tél : 02 28 08 02 36 Mail : nicolas.boisgerault@inserm.fr
Contexte socioéconomique et scientifique (env. 10 lignes) : Le traitement de certains cancers a été largement révolutionné au cours des 10 dernières années par les nouvelles approches d'immunothérapie. L'efficacité de ces traitements dépend notamment du recrutement de cellules immunitaires sur le site tumoral et de la présence d'un contexte favorable à leur activation. Les différents types cellulaires qui constituent le microenvironnement tumoral peuvent influencer de façon critique ces différents paramètres. Des travaux récents décrivent le rôle essentiel que jouent certaines sous-populations de cellules endothéliales, capables de favoriser l'infiltration de cellules immunitaires anti-tumorales, dans l'efficacité de certaines immunothérapies. D'autres travaux ont par ailleurs montré que l'activité bénéfique de ces cellules pouvait être augmentée par l'utilisation de vecteurs codant pour des facteurs agissant sur leur phénotype et leurs fonctions. Ces données récentes suggèrent que la régulation de l'activité des cellules endothéliales à proximité directe des tumeurs pourrait être un élément déterminant de l'efficacité des immunothérapies et qu'il est possible de développer de nouvelles approches thérapeutiques pour moduler leur activité.		
Hypothèses et questions posées (env. 8 lignes) : Notre équipe travaille depuis de nombreuses années au développement de virus oncolytiques capables de potentialiser les réponses immunitaires anti-tumorales. Notre hypothèse est que les propriétés anti-tumorales et immunogènes de ces virus pourraient avoir un impact positif sur le phénotype et la fonction des cellules endothéliales à proximité des tumeurs. De plus, ces virus peuvent être modifiés par l'insertion dans leurs génomes de transgènes thérapeutiques qui seront spécifiquement exprimés au sein du microenvironnement tumoral. L'utilisation de transgènes dédiés à la modulation de l'activité des cellules endothéliales pourrait ainsi permettre d'améliorer l'efficacité de la réponse immunitaire anti-tumorale et des traitements par immunothérapie.		
Grandes étapes de la thèse (env. 12 lignes) : La première partie de la thèse consistera à étudier l'impact de différents virus oncolytiques sur le phénotype des cellules endothéliales. Cette étude sera basée sur des analyses transcriptomiques et phénotypiques (cytométrie en flux) de cellules endothéliales en lien avec l'infection oncolytique de tumeurs thoraciques (cancer du poumon et mésothéliome pleural malin). Pour la partie humaine, l'étude se basera sur l'utilisation de modèles <i>in vitro</i> (cultures 2D et 3D, microfluidique). Des modèles murins immunocompétents seront utilisés pour la partie <i>in vivo</i> . La deuxième partie de la thèse consistera à développer de nouveaux virus oncolytiques capables de moduler l'activité des cellules endothéliales. Pour cela, différents transgènes seront insérés dans les génomes viraux. L'expression des protéines modulatrices par les cellules tumorales infectées sera validée fonctionnellement et les meilleurs candidats seront testés dans des modèles thérapeutiques.		
Compétences scientifiques et techniques requises par le candidat (2 lignes) : Le candidat ou la candidate devra avoir une formation solide en cancérologie et immunologie. Le travail de thèse impliquera l'acquisition de compétences en cytométrie en flux, transcriptomique et ingénierie virale.		
3 publications de l'équipe d'accueil relatives au domaine (5 dernières années) : 1: Grard M, Idjellidaine M, Arbabian A, Chatelain C, Berland L, Combredet C, Dutoit S, Deshayes S, Dehame V, Labarrière N, Fradin D, Boisgerault N, Blanquart C, Tangy F, Fonteneau JF. Oncolytic attenuated measles virus encoding NY-ESO-1 induces HLA I and II presentation of this tumor antigen by melanoma and dendritic cells. Cancer Immunol Immunother. 2023 Oct;72(10):3309-3322. doi:10.1007/s00262-023-03486-4. Epub 2023 Jul 19. PMID: 37466668. 2: Briolay T, Petithomme T, Fouet M, Nguyen-Pham N, Blanquart C, Boisgerault N. Delivery of cancer therapies by synthetic and bio-inspired nanovectors. Mol Cancer. 2021 Mar 24;20(1):55. doi: 10.1186/s12943-021-01346-2. PMID: 33761944; PMCID: PMC7987750. 3: Delaunay T, Nader J, Grard M, Farine I, Hedwig V, Foloppe J, Blondy T, Violland M, Pouliquen D, Grégoire M, Boisgerault N, Erbs P, Fonteneau JF. High Oncolytic Activity of a Double-Deleted Vaccinia Virus Copenhagen Strain against Malignant Pleural Mesothelioma. Mol Ther Oncolytics. 2020 Aug 25;18:573-578. doi: 10.1016/j.omto.2020.08.011. PMID: 32995481; PMCID: PMC7501423.		
Collaborations nationales et internationales : Unité MOBIDIC (Rennes) : Drs David ROULOIS et Frédéric MOURCIN Institut Pasteur (Paris) : Dr Frédéric TANGY		