

**FICHE SUJET DE THESE**

Sujet N° (à remplir par l'ED) :	<b>FINANCEMENT :</b> <input type="checkbox"/> Demandé <input checked="" type="checkbox"/> Acquis	<b>Origine du financement : Next</b>
Titre de la thèse : <b>Déterminants de la réponse aux thérapies ciblant les interactions avec le microenvironnement immunitaire dans les Lymphomes B</b>		3 mots-clés : Hématologie, Résistance, Écosystème immunitaire
Unité/équipe encadrante : <b>UMR1307 /équipe 11</b>		
Directeur de thèse : <b>Benoît Tessoulin</b>		N° de tél : 02 53 48 23 96 Mail : benoit.tessoulin@chu-nantes.fr
<p><u>Contexte socioéconomique et scientifique (env. 10 lignes) :</u></p> <p>Au cours des 30 dernières années, la Recherche en cancérologie s'est focalisée sur l'identification des anomalies intrinsèques à la cellule tumorale (marqueurs de (sous-groupe) de tumeurs, expression/régulation des voies oncogéniques, anomalies génétiques, ...) en omettant largement l'étude de la tumeur dans son microenvironnement (TME). A présent, cette bonne connaissance des anomalies intrinsèques (carte d'identité) permet de replacer la tumeur dans son environnement et de repenser le cancer comme un écosystème tumoral. Les études démontrant que l'écosystème tumoral joue un rôle central dans l'expansion des tumeurs et la résistance aux traitements n'ont cessé de s'accumuler depuis l'émergence du concept de TME. En effet, l'écosystème tumoral a depuis montré de multiples facettes allant de son rôle essentiel dans le métabolisme du cancer aux fonctions spécifiques de divers infiltrats immunitaire ou stromal.</p> <p>Nos études récentes alliant études transcriptomiques et fonctionnelles ont démontré que les lymphocytes B tumoraux influencent la formation d'un TME protecteur, qui en retour fournit des signaux protumoraux optimaux grâce à des interactions complexes de type cellulaire et soluble. Une meilleure compréhension du TME favorise désormais l'identification de vulnérabilités (talon d'Achille) et le développement de nouvelles stratégies thérapeutiques telles que des combinaisons rationnelles et ciblées pour contourner la résistance TME-induite (ex : inhibiteurs du BCR, anticorps bispécifiques).</p>		
<p><u>Hypothèses et questions posées (env. 8 lignes) :</u></p> <p>Dans la continuité de nos travaux sur la nature et la dynamique des niches immunitaires des lymphomes B, nous proposons d'étudier les mécanismes impliqués dans le réponse/résistance aux thérapies innovantes ciblant les interactions avec le TME dans un sous type de haut risque, le Lymphome à Cellules du Manteau (LCM). D'une part, nous déchiffrerons la composition et les fonctions potentielles (pro et anti tumoral) de l'écosystème ganglionnaire du LCM (tumeur et TME) à travers l'utilisation de technologies de séquençage haut-débit (génomique, transcriptome et épigénomique). D'autre part, nous souhaitons déchiffrer les mécanismes moléculaires impliqués dans la réponse aux outils cliniques innovants ciblant les interactions protumorales au sein de l'écosystème immunitaire (ex : inhibiteurs du BCR, anticorps bispécifiques). Nous nous appuierons pour cela sur des modèles de culture de cellules de patients de LCM <i>ex vivo</i> et <i>in vivo</i> (CAM) développés ces dernières années au laboratoire. A travers cette démarche intégrant anomalies intrinsèques et dialogue avec le TME, nous avons pour objectif d'identifier des marqueurs prédictifs de réponses ainsi que de nouvelles vulnérabilités tumorales qui seront la base des futures combinaisons thérapeutiques de ces hémopathies incurables.</p>		
<p><u>Grandes étapes de la thèse (env. 12 lignes) :</u></p> <p>Après avoir effectué un état des lieux bibliographique des travaux associés au sujet, l'étudiant sera formé aux techniques du laboratoire. Ainsi, la maîtrise de la culture cellulaire et le développement de cocultures primaires seront prioritaires pour étudier <i>ex vivo</i> le rôle du TME. La caractérisation moléculaire du dialogue entre les cellules de LCM et l'écosystème lymphoïde sera portée par des techniques biomoléculaires et biochimiques (Crispr/CAS9, cytométrie multiparamétrique, protéomique, ...).</p> <p>Afin de mieux caractériser ces lymphomes, nous séquençons actuellement à la résolution cellule unique des échantillons de LCM au sein de leur écosystème médullaire (n=6) ou ganglionnaire (n=8). Le candidat sera donc amené à : 1) Analyser de ces jeux de données single-cell RNA-seq à travers l'utilisation de pipelines standards, 2) Définir des matrices de signatures transcriptomiques des populations immunitaires (lymphoïdes et myéloïdes) associées au LCM. 3) De définir la meilleure granulosité de déconvolution par cross-validation avec les données de cytométrie et d'appliquer ces signatures sur des cohortes plus importantes grâce à la technique de déconvolution de RNA-seq bulk.</p> <p>Ce projet est à l'interface entre une recherche translationnelle (Prof Tessoulin, CHU) et fondamentale (Dr Chiron, CNRS et Dr Papin, Univ). Il s'effectuera en collaboration proche avec une étudiante en thèse depuis 2023 et un support bio-informatique interne à l'équipe pour les scRNA-seq (Céline Bellanger). L'étudiant aura ainsi la possibilité d'étudier les mécanismes impliqués dans la sensibilité/résistance aux traitements innovants, ciblant les interactions tumeur/lymphoT, actuellement en essais précoces dans le LCM (anticorps bispécifiques, BTK-degraders, ...).</p>		
<p><u>Compétences scientifiques et techniques requises par le candidat (2 lignes) :</u></p> <p>Le candidat devra avoir des connaissances solides en hématologie-oncologie et immunologie. Les techniques classiques de biologie cellulaire et moléculaire devront être connues. Des compétences de base en bio-informatique sont aussi souhaitées.</p>		

3 publications de l'équipe d'accueil relatives au domaine (5 dernières années) :

Decombis S, Bellanger C, Le Bris Y, Madiot C, Jardine J, Santos JC, Boulet D, Dousset C, Menard A, Kervoelen C, Douillard E, Moreau P, Minvielle S, Moreau-Aubry A, Tessoulin B, Roue G, Bidère N, Le Gouill S, Pellat-Deceunynck C, Chiron D. CARD11 gain of function upregulates BCL2A1 expression and promotes resistance to targeted therapies combination in B-cell lymphoma. *Blood*. 2023 Nov 2;142(18):1543-1555.

Decombis S, Papin A, Bellanger C, Sortais C, Dousset C, Le Bris Y, Riveron T, Blandin S, Hulin P, Tessoulin B, Rouel M, Le Gouill S, Moreau-Aubry A, Pellat-Deceunynck C, Chiron D. The IL32/BAFF axis supports prosurvival dialogs in the lymphoma ecosystem and is disrupted by NIK inhibition. *Haematologica*. 2022 Dec 1;107(12):2905-2917.

Tessoulin B, Papin A, Gomez-Bougie P, Bellanger C, Amiot M, Pellat-Deceunynck C, Chiron D. BCL2-family dysregulation in B-cell malignancies: from gene expression regulation to a targeted therapy biomarker. *Frontiers in oncology*. 2019;8:645

Collaborations nationales et internationales :

De nombreuses collaborations nationales au sein de la FSTM (GDR-microNit CNRS), de l'institut Carnot Calym/LYSA ou encore du cluster Hema-Next (i-site Next). Nos collaborations internationales sur la thématique des lymphomes B sont facilitées par notre appartenance à l'« European MCL network » ainsi que la présence des chercheurs de notre équipe aux congrès internationaux d'hématologie.