

Thèse_ Recherche de nouveaux marqueurs immunitaires d'échappement et de contrôle de la niche tumorale dans le myélome multiple

Directeur de thèse et interlocuteur :

André Herbelin

Laboratoire :

IRMETIST-INSERM U1313

<https://irmetist.labo.univ-poitiers.fr/>

Localisation :

Université de Poitiers, Poitiers, France

Mots clés :

Lymphocytes T innés, immunosurveillance, myélome multiple, niche tumorale.

Deadline : 11/05/2023

Début de thèse : 02/10/2023

Résumé :

Notre équipe de recherche s'intéresse au contrôle et à la surveillance des tumeurs par le système immunitaire dit « naturel » représenté par les cellules dénommées lymphocytes T innés (LTI). Nous avons décrit une nouvelle sous-population de LTI, les LTI CD8 dont nous supposons un rôle important dans l'immunosurveillance anti-tumorale, à l'instar des autres LTI.

L'objectif principal de la thèse est la description des LTI, particulièrement des LTI CD8, dans la niche tumorale médullaire du myélome multiple (MM) aux différents stades de la maladie. Nous étudierons les LTI/LTI CD8 sur le plan phénotypique ainsi que leur fonction innée de sécrétion d'IFN- γ après stimulation indépendante du TCR.

Ce travail, en apportant des connaissances nouvelles sur les modes d'action du système immunitaire dans le MM, pourrait contribuer à terme à l'identification des marqueurs immunitaires prédictifs d'une réponse clinique complète et durable dans le MM.

Contexte et problématique :

Le MM est une hémopathie maligne incurable caractérisée par une prolifération clonale de plasmocytes (Pc) dans la moelle osseuse (MO). Malgré de récentes avancées thérapeutiques, notamment dans le domaine de l'immunothérapie, les phases de rémission du MM restent transitoires.

Peu d'études sur le contrôle du MM par le système immunitaire existent à ce jour. Parmi elles, le travail de l'équipe de L. Martinet, chez l'humain et en modélisation chez la souris, suggère que les LT- $\alpha\beta$ CD8 jouent un rôle clé dans la censure des Pc de MM ; ce sont eux qui subissent dans la MO une exhaustion/immunosubversion dépendante de TIGIT et de l'IL-18. Ces travaux nous ont conduits à étudier dans le MM les LTI CD8 aux propriétés anti-tumorales que nous avons identifiés chez l'humain. Notre hypothèse principale est que des signatures particulières des LTI/LTI CD8 reflètent le fonctionnement de la niche tumorale en lien étroit avec la progression, l'échappement ou encore le contrôle du MM.

Description du sujet :

Dans le MM, nos données préliminaires jointes à celles de la littérature montrent des altérations du compartiment LTI/LTI CD8 dans le sang périphérique au décours de la maladie. Chez les patients au diagnostic de MM, nous avons montré une fréquence plus élevée des LTI CD8 dans le sang périphérique, laquelle était associée à une signature d'exhaustion et à un défaut de la fonction innée.

La thèse aura pour but de préciser les mécanismes de l'implication de ces cellules dans la niche médullaire du MM. Pour cela, nous étudierons la fréquence et le statut fonctionnel des LTI, avec une attention particulière dédiée aux LTI CD8. Précisément, nous définirons la place des LTI CD8 dans le gradient continu dit d' « innateness » allant des LT adaptatifs CD4/CD8 aux cellules NK. Nous nous intéresserons à l'efficacité, la longévité et la plasticité (ou « stemness ») de chacune des populations de LT conventionnels et LTI/LTI CD8 au cours de l'évolution du MM.

Méthodologie :

L'objectif principal de l'allocation de la thèse sera d'analyser la fréquence et le statut fonctionnel des LTI, avec une attention particulière dédiée aux LTI CD8 dans la fraction médullaire hématopoïétique non tumorale CD138(-), ceci en confrontant les patients au diagnostic ou à la rechute de MM à des sujets sains. Parallèlement, pour analyser le lien entre le statut des LTI et la progression de la maladie, un groupe de patients au diagnostic sera comparé à un groupe de patients en rémission. Cette analyse quantitative et fonctionnelle (après stimulation par le couple de cytokines pro-inflammatoires IL-12 et IL-18) des LTI sera combinée à l'analyse des principaux éléments cellulaires de l'immunité innée (cellules NK) et adaptative (LT CD4 et LT CD8 conventionnels).

La principale méthode utilisée sera la cytométrie en flux spectrale permettant des analyses à plus de 30 paramètres sur cellule unique. Ainsi, des méthodes d'analyse utilisant des algorithmes spécifiques seront utilisées en complément de la méthode manuelle.

Profil du candidat recherché :

Master 2 avec une formation théorique en immunologie cellulaire.

Des connaissances en cytométrie en flux sont souhaitées.

Candidatures : CV et lettre de motivation incluant 1 à 2 contacts référence à envoyer à andre.herbelin@inserm.fr et alice.barbarin@univ-poitiers.fr