

### **Tuteur du stage et Laboratoire d'accueil:**

Unité : Centre de Physiopathologie de Toulouse Purpan (CPTP) INSERM UMR 1043 – CNRS UMR 5282. Directeur : Pr Roland LIBLAU.

<https://www.cptp.inserm.fr>

Equipe d'accueil : « Cartographie fonctionnelle des réseaux de signalisation dans les lymphocytes », Renaud LESOURNE et Loïc DUPRE.

<https://www.cptp.inserm.fr/en/research-teams/equipe-10-r-lesourne/>

Tuteur de stage : Dr Renaud LESOURNE, PhD, CR INSERM, co-responsable de l'équipe d'accueil.

[renaud.lesourne@inserm.fr](mailto:renaud.lesourne@inserm.fr)

05.62.74.86.54

### **Titre du projet de recherche:**

Effet modulateur de la protéine THEMIS sur l'efficacité des immunothérapies anticancéreuses par inhibiteurs de *checkpoint* immunitaire.

Mots clés : Immunologie - Cancer - Immunothérapie – checkpoints immunitaires – THEMIS

### **Description du projet / Project description:**

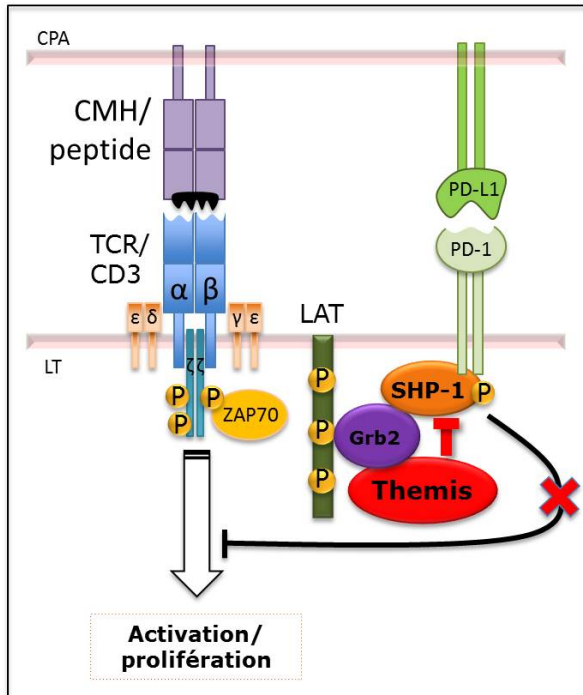
L'activation, la différenciation et la migration des lymphocytes T périphériques sont soumises à des processus de régulation négatifs essentiels à la tolérance au soi. Ces points de contrôle dépendent généralement de corécepteurs inhibiteurs (« checkpoint » immunitaires) qui augmentent le seuil d'activation des lymphocytes T et diminuent l'intensité des réponses lymphocytaires. Le caractère immunosuppresseur du microenvironnement tumoral mobilise ces corécepteurs inhibiteurs à la surface des lymphocytes infiltrant la tumeur (TIL) et empêchent ainsi le développement de réponses anti-tumorales efficaces. Une stratégie actuelle dans l'immunothérapie du cancer consiste à bloquer ces points de contrôle pour améliorer la capacité des lymphocytes T à éliminer les tumeurs. La plupart des approches ont jusqu'à présent reposé sur l'utilisation d'anticorps monoclonaux antagonistes ciblant les récepteurs inhibiteurs immunitaires tels que PD-1 ou CTLA-4. Cependant, le nombre sans cesse croissant de récepteurs inhibiteurs identifiés sur les TIL suggère que l'efficacité de cette approche thérapeutique pourrait se confronter à des redondances fonctionnelles existant entre ces molécules. Une stratégie alternative pour surmonter ce problème est d'identifier un régulateur intracellulaire commun aux diverses voies de signalisation inhibitrices en aval de ces molécules.

Notre équipe a identifié une protéine de signalisation, THEMIS, qui inhibe l'activité de deux phosphatases, SHP-1 et SHP-2, recrutées par de nombreux corécepteurs inhibiteurs. Nos résultats préliminaires montrent que des souris sélectivement déficientes en THEMIS dans les lymphocytes T périphériques présentent des tumeurs plus étendues que les souris sauvages, suggérant que THEMIS potentialise l'activité anti-tumorale des lymphocytes T en diminuant les capacités inhibitrices de ces corécepteurs « checkpoints ». Notre projet vise à étudier plus avant l'impact de la déficience en THEMIS sur la réponse anti-tumorale des lymphocytes T afin de mieux

comprendre les voies de signalisation engendrées par les « checkpoints » moléculaires et identifier de nouvelles cibles, idéalement communes à tous ces corécepteurs inhibiteurs.

**Techniques utilisées :**

Modèle murin de développement tumoral, immunomarquage et analyse par cytométrie en flux, western blot, microscopie confocale, spectrométrie de masse, biologie moléculaire...



**Schéma simplifié du modèle :**

L'engagement du TCR avec le complexe CMH-peptide engendre des voies de signalisation activatrices pour le lymphocyte T. Cette activation est nécessaire pour l'efficacité anti-tumorale des LT.

Les corécepteurs inhibiteurs (ou *checkpoints immunitaires* tels que PD-1 ou CTLA-4), lorsqu'ils reconnaissent leur ligands à la surface de la CPA, recrutent des phosphatases telles que SHP-1 et SHP-2 qui inhibent ces voies de signalisation.

Notre modèle propose que THEMIS lève l'inhibition exercée par les checkpoints immunitaires sur l'activation des LT en réprimant l'action des phosphatases SHP-1 et SHP-2.

**Publications du laboratoire en rapport avec les sujet:**

Gaud G, Lesourne R, Love PE. 2018. Regulatory mechanisms in T cell receptor signalling. Nat Rev Immunol. doi: 10.1038/s41577-018-0020-8

Choi S, Cornall R, Lesourne R, Love PE. 2017. THEMIS: Two Models, Different Thresholds. Trends Immunol, 38 (9): 622-632

Choi S, Warzecha C, Zvezdova E, Lee J, Argenty J, Lesourne R, Aravind L, Love PE. 2017. THEMIS enhances TCR signaling and enables positive selection by selective inhibition of the phosphatase SHP-1. Nat Immunol, 18 (4): 433-441.

Garreau A, Blaize G, Argenty J, Rouquie N, Tourdes A, Wood SA, Saoudi A, Lesourne R. 2017. Grb2-Mediated Recruitment of USP9X to LAT Enhances Themis Stability following Thymic. J Immunol, 199(8):2758-2766

Zvezdova E, Mikolajczak J, Garreau A, Marcellin M, Rigal L, Lee J, Choi S, Blaize G, Argenty J, Familiades J, Li L, Gonzalez de Peredo A, Burlet-Schiltz O, Love PE, Lesourne R. 2016. Themis1 enhances T cell receptor signaling during thymocyte development by promoting Vav1 activity and Grb2 stability. Sci Signal, 9(428): ra51.