



Titre de thèse : NF-kappa B, lymphomes B et Breg

Financement : MESR

Nom de l'équipe et du directeur : équipe n°2 « Mécanismes Moléculaires de Lymphomagenèse » (chef d'équipe : Jean Feuillard) de l'UMR CNRS 7276 CRIBL (directeur : Michel Cogné)

Encadrants : Jean Feuillard et Chantal Vignoles

Contacts : jean.feuilleard@unilim.fr / chantal.vignoles@unilim.fr

Mots clés : Lymphomes B, NF-kappa B, Breg, surveillance immune

Profil et compétences recherchées : Le(la) candidat(e) doit présenter des compétences théoriques en immunologie et en oncologie, en particulier sur la biologie des lymphocytes B et sur les lymphomes B. Il (elle) doit également maîtriser les techniques classiques de biologie cellulaire et moléculaire (culture cellulaire, cytométrie en flux, Western Blot, ELISA, PCR quantitative...) et être capable de travailler sur des modèles de souris.

Description de la problématique de recherche : L'échappement à la réponse immune est une étape essentielle à la transformation maligne. Que ce soit sur modèle cellulaire humain (modèle des lignées lymphoblastoïdes immortalisées par le virus d'Epstein Barr ou EBV), ou sur modèles murins de cancers du lymphocyte B (modèle murin d'activation continue du lymphocyte B par le CD40 pour les lymphomes indolents d'activation exogène par le TLR9 dans des souris développant des cancers c-Myc), notre groupe a produit de nombreux résultats suggérant que la cellule B activée par NF-kappa B est tout à la fois immunosurveillée et capable de moduler son microenvironnement immunitaire pour échapper à la pression du système immunitaire. Notamment, nous montrons que les lymphocytes B immortalisés par l'EBV miment les cellules B régulatrices (Breg). Or, nos résultats sur modèles cellulaires ainsi que la littérature montrent que les Breg sont essentiels à la répression d'une réponse immune T antitumorale.

Le point commun entre nos modèles cellulaires et nos modèles murins étant l'activation NF-kappa B, facteur transcriptionnel clé de la réponse immune et inflammatoire, nous posons la question de son rôle de NF-kappa B dans la genèse des Breg, et de la place des Breg dans l'émergence précoce d'un cancer du lymphocyte B.

L'étude portera en premier lieu sur les modèles murins d'activation NF-kappa dans le lymphocyte B, soit continu par le CD40 ou Myd88, soit de façon discontinue par activation exogène de NF-kappa B via le TLR9. Ce travail s'ouvrira sur une description des Breg dans les lymphomes B chez l'homme afin faire que les résultats sur modèles murins rejoignent les observations chez l'homme.

Thématiques Domaine Contexte : OncoHématologie (hémopathies malignes), Immunologie, (Breg, surveillance immune)

Objectifs : L'objectif est de comprendre la place de NF-kappa B dans le phénotype Breg et l'émergence d'un cancer du lymphocyte B

Méthode : L'étude portera en premier lieu sur les modèles murins d'activation NF-kappa dans le lymphocyte B, soit continu par le CD40 ou Myd88, soit de façon discontinue par activation exogène de NF-kappa B via le TLR9. Les études fonctionnelles seront de nature cellulaire. Le système NF-kappa B sera manipulé par tous les outils moléculaires de l'état de l'art, y compris la technique du saut d'exon mis au point dans l'UMR par L Delpy. Ce travail s'ouvrira sur une description des Breg dans les lymphomes B chez l'homme afin faire que les résultats sur modèles murins rejoignent les observations chez l'homme.

Résultat attendu : Ce projet doit permettre de mieux comprendre pourquoi et comment NF-kappa B, dans le même temps, induit l'immunosurveillance de la cellule B activée et promeut l'émergence de cancers du lymphocyte B

Références bibliographiques : Publications de l'équipe sur le thème des lymphomes B des 5 dernières années

1: David A, Arnaud N, Fradet M, Lascaux H, Ouk-Martin C, Gachard N, Zimmer-Strobl U, Feuillard J, Faumont N. C-Myc dysregulation is a co-transforming event for NF-κB activated B-cells. *Haematologica*. 2017 Feb 23.

2: Rizzo D, Viailly PJ, Mareschal S, Bohers E, Picquenot JM, Penther D, Dubois S, Marchand V, Bertrand P, Maingonnat C, Etancelin P, Feuillard J, Bastard C, Tilly H, Jardin F, Ruminy P. Oncogenic events rather than antigen selection pressure may be the main driving forces for relapse in diffuse large B-cell lymphomas. *Am J Hematol*. 2017 Jan;92(1):68-76.

3: Halabi MA, Jaccard A, Moulinas R, Bahri R, Al Mouhammad H, Mammari N, Feuillard J, Ranger-Rogez S. Clonal deleted latent membrane protein 1 variants of Epstein-Barr virus are predominant in European extranodal NK/T lymphomas and disappear during successful treatment. *Int J Cancer*. 2016 Aug 15;139(4):793-802.

4: Rizzo D, Chauzeix J, Trimoreau F, Woillard JB, Genevieve F, Bouvier A, Labrousse J, Poli C, Guerin E, Dmytruk N, Remenieras L, Feuillard J, Gachard N. IgM peak independently predicts treatment-free survival in chronic lymphocytic leukemia and correlates with accumulation of adverse oncogenetic events. *Leukemia*. 2015 Feb;29(2):337-45.

5: Farhat M, Poissonnier A, Hamze A, Ouk-Martin C, Brion JD, Alami M, Feuillard J, Jayat-Vignoles C. Reversion of apoptotic resistance of TP53-mutated Burkitt lymphoma B-cells to spindle poisons by exogenous activation of JNK and p38 MAP kinases. *Cell Death Dis*. 2014 May 1;5:e1201.

6: Descatoire M, Weller S, Irtan S, Sarnacki S, Feuillard J, Storck S, Guiochon-Mantel A, Bouligand J, Morali A, Cohen J, Jacquemin E, Iascone M, Bole-Feysot C, Cagnard N, Weill JC, Reynaud CA. Identification of a human splenic marginal zone B cell precursor with NOTCH2-dependent differentiation properties. *J Exp Med*. 2014 May 5;211(5):987-1000.

7: Chanut A, Duguet F, Marfak A, David A, Petit B, Parrens M, Durand-Panteix S, Boulin-Deveza M, Gachard N, Youlyouz-Marfak I, Bordessoule D, Feuillard J, Faumont N. RelA and RelB cross-talk and function in Epstein-Barr virus transformed B cells. *Leukemia*. 2014 Apr;28(4):871-9.

8: Rizzo D, Lotay A, Gachard N, Marfak I, Faucher JL, Trimoreau F, Guérin E, Bordessoule D, Jaccard A, Feuillard J. Very low levels of surface CD45 reflect CLL cell fragility, are inversely correlated with trisomy 12 and are associated with increased treatment-free survival. *Am J Hematol*. 2013 Sep;88(9):747-53.

9: Rizzo D, Bouvier G, Youlyouz-Marfak I, Guerin E, Trimoreau F, Bordessoule D, Jaccard A, Gachard N, Feuillard J. T/B ratio does not reflect levels of ZAP70 expression in clonal CLL B-cells due to ZAP70 overexpression in patient T-cells. *Cytometry B Clin Cytom*. 2013 Mar;84(2):125-32.

10: Gachard N, Parrens M, Soubeyran I, Petit B, Marfak A, Rizzo D, Devesa M, Delage-Corre M, Coste V, Laforêt MP, de Mascarel A, Merlio JP, Bouabdhalla K, Milpied N, Soubeyran P, Schmitt A, Bordessoule D, Cogné M, Feuillard J. IGHV gene features and MYD88 L265P mutation separate the three marginal zone lymphoma entities and Waldenström macroglobulinemia/lymphoplasmacytic lymphomas. *Leukemia*. 2013 Jan;27(1):183-9.

11: Durand-Panteix S, Farhat M, Youlyouz-Marfak I, Rouaud P, Ouk-Martin C, David A, Faumont N, Feuillard J, Jayat-Vignoles C. B7-H1, which represses EBV-immortalized B cell killing by autologous T and NK cells, is oppositely regulated by c-Myc and EBV latency III program at both mRNA and secretory lysosome levels. *J Immunol*. 2012 Jul 1;189(1):181-90.