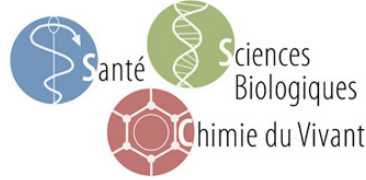




ECOLE DOCTORALE **SSBCV**



**Année 2017-2018 - Demande d'allocation doctorale  
ED Santé, Sciences Biologiques et Chimie du Vivant (SSBCV) n°549**

**1. Informations administratives :**

Nom de l'encadrant responsable de la thèse : **Valérie Gouilleux-Gruart**

Unité : **GICC, CNRS UMR7292**

Equipe (*si unité multi-équipes*): **Equipe FRAME**

Filière de rattachement : **E**

Email de l'encadrant : **valerie.gouilleux@univ-tours.fr**

Co-encadrant éventuel (NB : limité à 1 seul co-encadrant(e)) : -

**2. Titre de la thèse :**

**Etude de la régulation de l'expression de FcRn et de son ciblage pour une nouvelle  
thérapie anti-cancéreuse**

**3. Résumé :**

Le FcRn ou Récepteur néonatal pour le Fc des IgG est connu pour son implication dans le transfert des IgG et de l'albumine au travers des tissus et pour son rôle dans leur protection vis-à-vis du catabolisme. Ces deux propriétés sont responsables de la biodistribution et de la longue demi-vie de ces deux molécules.

Cependant, trois publications récentes montrent que le FcRn aurait d'autres particularités, non exploitées à ce jour, dans l'immunité anti-tumorale. Les mécanismes impliqués sont totalement différents de ceux identifiés jusqu'à présent pour le FcRn puisqu'ils font appel à la régulation de l'expression du gène *FCGRT* codant le FcRn. De façon tout à fait inattendue, nous avons trouvé que l'expression du FcRn était diminuée dans les tissus cancéreux de patients atteints de cancer du poumon par rapport à des zones de tissus normaux du poumon chez ces mêmes patients, le niveau d'expression du FcRn étant inversement corrélé au pronostic des patients (Dalloneau E. *et al.* Oncotarget, 2016). Notre publication fait partie des trois études princeps impliquant le FcRn dans l'immunité anti-tumorale. Les deux autres publications montrent d'un part la participation du FcRn dans les phénomènes de cross-présentation des antigènes tumoraux par les cellules dendritiques dans un modèle de cancer du côlon (Baker K. *et al.* Immunity, 2013), et d'autre part, une relation entre la perte de l'expression du FcRn et la hausse de la consommation d'albumine par la tumeur qui ne peut plus être recyclée par le FcRn entraînant ainsi une augmentation de la croissance cellulaire par utilisation de l'albumine comme « carburant » par la cellule tumorale (Swiercz R. *et al.* Oncotarget, 2016). Ces auteurs vont jusqu'à identifier le FcRn comme gène suppresseur de tumeur.

Suite à nos travaux dans le cancer du poumon chez l'homme, nous avons montré dans le modèle murin de souris KO FcRn, que ces animaux développaient beaucoup plus de métastases pulmonaires après injection de cellules tumorales par rapport aux souris sauvages.

La découverte d'un phénotype immature des cellules NK chez les souris déficientes en FcRn est associée à ce phénomène (travaux de thèse de Diana Cadena Castaneda).

Le projet de thèse proposé est dans la continuité des travaux concernant l'expression du FcRn dans le cancer. L'idée sous-jacente est de penser que la réexpression du FcRn par la cellule tumorale ou les par les cellules de l'environnement tumoral ralentirait le développement de la tumeur. Ce concept repose donc sur la possibilité de moduler l'expression du FcRn. Les expériences préliminaires du laboratoire sur des cellules tumorales et sur des macrophages différenciés à partir de monocytes de sujets sains montrent que l'expression du FcRn varie en fonction du contexte cytokinique.

Le projet de thèse s'organisera en 3 parties :

- Mise en évidence de la modulation de l'expression de FcRn par les cytokines sélectionnées en fonction du modèle cellulaire (lignées tumorales humaines / cellules du système immunitaire de témoins sains). Identification d'une ou plusieurs cytokines susceptibles « d'up-réguler » l'expression du FcRn.
- Evaluation de l'impact de la réexpression du FcRn sur la réponse immune anti-tumorale *in vivo* chez la souris en utilisant la (ou les) cytokine(s) identifiée (s) dans la première partie du travail.
- Construction d'un Ac thérapeutique couplé à la cytokine ou utilisation de la technologie des Actakines pour cibler les cellules tumorales ou les cellules de l'immunité. La validation de l'Ac sera réalisée par mesure de l'expression du FcRn dans la cellule concernée et son effet sera évalué sur la réponse anti-tumorale.

Dans ce projet, nous nous appuyons sur des méthodes de biologie moléculaire, biochimie et de biologie cellulaire adaptées à l'étude du FcRn déjà disponibles dans le laboratoire. Nous exploiterons également les modèles animaux murins développés par Diana Cadena Castaneda.

Le traitement du cancer nécessite de nouvelles stratégies. La place des anticorps monoclonaux thérapeutiques dans le traitement des cancers en est la preuve. Cette stratégie est une approche nouvelle qui fait appel à de nouveaux mécanismes biologiques combinant l'action d'anticorps thérapeutiques et la stimulation d'un récepteur essentiel dans la mise en place de la réponse immunitaire anti-tumorale.

#### **4. Résumé en anglais :**

##### **Analysis of FcRn expression and its targeting for a new anti-cancer therapy**

The neonatal Fc receptor or FcRn is well known for its role in the recycling and transcytosis of IgG and albumin. However, recently three publications show that FcRn has other properties in anti-tumor immunity. The involved mechanisms are totally different from those so far identified for FcRn since they implicate the regulation of *FCGRT* gene expression encoding FcRn. Unexpectedly, we found that FcRn expression was decreased in lung cancerous tissues of patients with cancer compared to normal tissues in the same patients. Moreover, FcRn expression level was inversely correlated with the prognosis of patients (Dalloneau E. et al., *Oncotarget*, 2016). Our publication is one of three main studies involving

FcRn in anti-tumor immunity. The other two publications show, on the one hand, the participation of FcRn in the phenomena of tumor antigen cross-presentation by dendritic cells in colon cancer model (Baker K. et al., *Immunity*, 2013), and on the other hand, a relationship between the loss of FcRn expression and the increase in albumin consumption by the tumor which can no longer be recycled by FcRn, thus increasing cell growth by using albumin as nutrients (Swiercz R. et al., *Oncotarget*, 2016).

Following our study in human lung cancer, we showed in the murine model of KO FcRn mice, that these animals developed much more lung metastases after tumor cell injection compared to wild type mice. The discovery of a NK cell immature phenotype in FcRn deficient mice is associated with this phenomenon (Diana Cadena Castaneda's thesis). This project is in line with FcRn downregulation study in lung cancer. The underlying idea is that a potential re-expression of FcRn by tumor cells or by cells present in the tumor environment would slow down the tumor development. This concept is based on the modulation of FcRn expression. Our preliminary experiments on tumor cells and macrophages or monocytes from healthy subjects suggest that FcRn expression varies under cytokine stimulation.

The project is organized in 3 parts:

- Analysis of FcRn expression by selected cytokines according to cellular models (Tumor cell lines or immune cells). Identification of one or more cytokines able to up-regulate FcRn expression.
- Evaluation of FcRn re-expression impact on anti-tumor immune response *in vivo* in mouse model using the cytokine (s) identified in the first part of the work.
- Construction of cytokine-conjugated therapeutic antibody or use of Actakine technology to target tumor or immune cells. Validation of the antibody will be performed by FcRn expression measurement in the targeted cells and its effect will be evaluated on the anti-tumor response.

This project relies on molecular biology, biochemistry and cell biology methods adapted to the FcRn study already available in the laboratory. We will also exploit the mouse animal models developed by Diana Cadena Castaneda.

Cancer treatment requires new strategies. This strategy is a novel approach that uses novel biological mechanisms combining the action of therapeutic antibodies and the stimulation of an essential receptor in the establishment of anti-tumor immune response.