

## Rôle de molécules de co-signalisation immunitaire lymphatiques en immuno-onco-cardiologie : myocardites induites par les inhibiteurs des points de contrôle immunitaires

: Impact of co-signaling pathways in cardiac lymphatics in cardio-oncoimmunology: focus on myocarditis induced by treatment with immune checkpoint inhibitors

Unité de recherche / Research Unit

INSERM UMR 1096 EnVI

Université de Rouen Normandie

### Sujet de thèse / Thesis subject

L'inflammation est associée à de nombreuses maladies cardiovasculaires, dont l'infarctus du myocarde (IDM) et les myocardites. Nous avons démontré qu'une lymphangiogenèse inadaptée aggrave l'inflammation cardiaque post-IDM (Henri et al Circulation 2016). D'autre part, nous avons découvert que des cellules immunitaires, notamment des lymphocytes T (LT), inhibent la lymphangiogenèse cardiaque (Houssari et al ATVB 2020). Un point de contrôle immunitaire important est constitué par les molécules de co-signalisation, tel que le PD-1 exprimé par les LT. En effet, des inhibiteurs de ces points de contrôle immunitaires (ICI), tels que le nivolumab (ciblant le PD-1), ont émergé en tant que traitements en oncologie pour stimuler la réponse immunitaire antitumorale. Cependant, les ICI peuvent provoquer des effets indésirables graves, voire mortels, déclenchés par une immunité dérégulée, notamment au niveau cardiaque, tels que des myocardites. Ce projet vise à étudier la communication bidirectionnelle entre les cellules LT et les cellules endothéliales lymphatiques au niveau cardiaque, qui expriment des molécules de co-signalisation inhibitoires, tel que le ligand de PD1, le PDL1. Les objectifs du projet sont 1) de déterminer le profil d'expression (RNASeq) de molécules de co-signalisation par les LT et lymphatiques cardiaques suite à la myocardite auto-immun ou induit par ICI; 2) d'évaluer l'impact sur l'inflammation cardiaque et les voies de co-signalisation d'un traitement pro-lymphangiogénique.

Ce projet permettra d'aborder pour la première fois l'implication de voies de co-signalisation lymphatiques dans la régulation de l'inflammation cardiaque et d'identifier des nouvelles cibles pour prévenir ou résoudre les myocardites. Ce projet interdisciplinaire, construit autour d'un projet de Chaire d'Excellence 2021 demandé à la région Normandie pour le Dr Virginie Tardif (évalué A par l'ANR présenté à la commission permanente au printemps 2021), sera réalisé dans le cadre dynamique de réseaux collaboratifs internationaux, nationaux et régionaux, tels que le projet RESIST-HF (ANR 2019-2022), RIN SingleC 2019, ainsi que le consortium de la FHU CARNAVAL portée par l'unité Inserm U1096

Cardiac inflammation is a common trait in many cardiovascular diseases, including myocardial infarction (MI) and myocarditis. We previously showed that insufficient cardiac lymphangiogenesis aggravates cardiac inflammation post-MI (Henri et al Circulation 2016). Conversely, we recently demonstrated that cardiac-infiltrating immune cells, notably T lymphocytes, suppress cardiac lymphangiogenesis (Houssari et al ATVB 2020). A major regulator of immune responses is the co-signaling molecule family, including PD-1. These molecules are the targets of immune check-point inhibitors (ICI) that have emerged as promising treatments to increase anti-tumor immunity in cancer patients. However, they may lead to significant adverse effects, due to a dysregulated immune response, notably in the heart with development of severe myocarditis. In this project, we will address the molecular interactions between lymphocytes and cardiac lymphatics, known to express inhibitory co-signaling molecules, such as the PD-1 ligand PDL1. The objectives are to I) investigate co-signaling molecule expression profiles (RNASeq) in T cells and cardiac lymphatics during auto-immune or ICI-induced myocarditis in patients and mouse models, and II) determine the impact of lymphangiogenic therapy on co-signaling pathways and anti-cardiac immune responses.

This project will allow, for the first time, the investigation of how co-signaling pathways in lymphatics may limit myocardial inflammation by targeting infiltrating lymphocytes, and to identify new treatment strategies to prevent or reduce myocarditis. This transdisciplinary and translational project is part of the 2021 Normandy Region Chair of Excellence project, directed by Dr Virginie Tardif, which is set to deepen our understanding of the cellular and molecular mechanisms involved in regulation of immune responses in the heart. The project will be developed in the setting of a dynamic international, national and regional research network (ANR-PRC 2019-2022, RESIST-HF; RIN SingleC 2019), and the FHU CARNAVAL consortium led by the host laboratory.

### Expérience et formation souhaitées / searched skills

Expérience théorique : le/la candidat(e) devra avoir des fortes connaissances en immunologie et biologie moléculaire ainsi que des connaissances en physiologie intégrée, spécifiquement autour du système cardiovasculaire et de la biologie vasculaire.

Expérience pratique : le candidat devra maîtriser les techniques de culture cellulaire, de biologie cellulaire (immunocytochimie et histochimie, western-blot) et de biologie moléculaire (extraction d'ARN et RTqPCR). La maîtrise des techniques de tri cellulaire et de culture des cellules immunitaires serait un plus.

Theoretical knowledge: the candidate should have strong knowledge in immunology and molecular biology as well as basic knowledge in integrated physiology, especially cardiac function and vascular cell biology.

Practical skills: the candidate should be familiar with cell culture, cell biology (immunohistochemistry, western-blot) and molecular biology (RNA extraction and RTqPCR) technics. Skills in cell sorting and immune cell culture are highly appreciated.

### Contacts

BRAKENHIELM Ebba

[ebba.brakenhielm@inserm.fr](mailto:ebba.brakenhielm@inserm.fr)

06 74 32 17 51

TARDIF Virginie

[virginie.san-martin-tardif@inserm.fr](mailto:virginie.san-martin-tardif@inserm.fr)

06 68 19 25 21