

APPEL A PROJETS DE THÈSE 2026 CONCOURS DE L'ED 658 – Sciences du vivant

Formulaire à compléter et déposer par les porteurs du projet de thèse HDR via l'adresse mail suivante :
ed658@univ-amu.fr OU/ET romane.haddadi@univ-amu.fr

MERCI DE METTRE EN SUJET DU MAIL : Concours ED 658 2026 porteur de projet
Ces dossiers seront publiés pour que les candidats postulent.

au plus tard le 3 mars 2026.

INTITULÉ DU PROJET

Dissecting cDC1- Dependent and Independent Antitumor Immunity in Murine Breast Cancer Models

1- Directrice ou directeur de thèse HDR

NOM	DALOD	Prénom	Marc
Téléphone portable	06 79 87 55 09	Courriel	dalod@ciml.univ-mrs.fr

Unité de recherche (UR) de rattachement

Code (acronyme et n°) de l'UR à AMU :	CIML, UNIV UM 2
Nom de l'UR :	Centre d'Immunologie Marseille Luminy (CIML)

Directrice ou directeur de l'UR

Nom	MILPIED	Prénom	Pierre
-----	---------	--------	--------

2- Codirectrice ou codirecteur de thèse, le cas échéant

NOM	AUPHAN-ANEZIN	Prénom	Nathalie
Téléphone portable	06 73 35 64 26	Courriel	auphan@ciml.univ-mrs.fr

Unité de recherche (UR) de rattachement

Code (acronyme et n°) de l'UR à AMU :	CIML, UNIV UM 2
Nom de l'UR :	Centre d'Immunologie Marseille Luminy (CIML)

Directrice ou directeur de l'UR

Nom	MILPIED	Prénom	Pierre
-----	---------	--------	--------

SPECIALITE : (Rayer les mentions inutiles)

~~Bio-informatique et Génomique~~ / ~~Biochimie Structurale~~ / ~~Biologie du Cancer~~ / ~~Biologie du Développement~~ /
~~Biologie Végétale~~ / ~~Biotechnologie~~ / **Immunologie** / ~~Microbiologie et interactions hôte-pathogènes~~ /
~~Neurosciences~~

SOUS JURY POUR LE CONCOURS : (Rayer les mentions inutiles)

JURY 1 : BIOLOGIE CELLULAIRE

~~JURY 2 : MICROBIOLOGIE~~ ~~GENOMIQUE~~

~~JURY 3 : NEURSCIENCE~~

APPEL A PROJETS DE THÈSE 2026 CONCOURS DE L'ED 658 – Sciences du vivant

MERCI DE REMPLIR TOUTES LES INFORMATIONS EN FRANÇAIS ET EN ANGLAIS

Description de la problématique de recherche

Dans la plupart des types de cancers solides, les cellules dendritiques conventionnelles de type 1 (cDC1) sont essentielles pour l'immunité antitumorale, grâce à leur capacité unique à activer les lymphocytes T CD8 naïfs et à favoriser leur différenciation en lymphocytes T cytotoxiques (CTL). Cependant, au-delà de la présentation croisée, les mécanismes qui sous-tendent le rôle non redondant des cDC1 dans l'immunité antitumorale restent largement méconnus.

Notre équipe a démontré que les cDC1 sont essentielles au contrôle immunitaire spontané d'un modèle murin régressif du cancer du sein (BrCa). Cependant, les mécanismes sous-jacents restent à déterminer. Dans un modèle murin progressif de cancer du sein triple négatif (TNBC), la perte des cDC1 n'a pas fortement affecté la croissance tumorale et nous avons identifié une bithérapie adjuvante qui améliore le contrôle tumoral indépendamment des cDC1. Ces résultats suggèrent que les fonctions des cDC1 peuvent être altérées dans les TNBC agressifs et que cette immunosuppression peut être surmontée en mobilisant d'autres types de DC pour favoriser des réponses immunitaires antitumorales protectrices.

Par conséquent, ce projet doctoral vise à comparer les états d'activation des différents types de DCs et, plus généralement, le microenvironnement immunitaire de modèles murins de cancer du sein, en fonction de leur dépendance vis-à-vis des cDC1 pour un contrôle spontané ou induit par bithérapie. Pour atteindre cet objectif, des lignées cellulaires d'adénocarcinome mammaire seront implantées de manière orthotopique chez des souris syngéniques de type sauvage (WT) ou dépourvues de cDC1, traitées ou non par bithérapie. Les cellules effectrices immunitaires et leurs fonctions nécessaires au contrôle tumoral seront déterminées après déplétion induite par anticorps des lymphocytes T CD8 ou CD4, ou des cellules NK, combinée à une caractérisation approfondie de leurs états d'activation et de leurs interactions avec les types de DCs. Ceci impliquera des analyses par cytométrie en flux spectrale, profilage d'expression transcriptomique sur cellule unique (scRNAseq) et microscopie confocale spectrale quantitative in situ.

Cette stratégie permettra d'identifier de nouveaux mécanismes moléculaires et cellulaires par lesquels les cDC1 ou d'autres types de DCs favorisent le contrôle immunitaire du cancer du sein. Ces résultats devraient contribuer à la mise au point d'immunothérapies innovantes afin d'améliorer les approches thérapeutiques contre le cancer du sein triple négatif, un cancer actuellement difficile à traiter.

English version in the next 2nd paragraph

Mots clés : Cellules dendritiques ; Présentation croisée ; Surveillance immunitaire ; Cancer du sein

Keywords : Dendritic cells; Cross-presentation; Immune surveillance; Breast cancer

APPEL A PROJETS DE THÈSE 2026
CONCOURS DE L'ED 658 – Sciences du vivant

Research project theme and context

In most solid cancer types, type 1 conventional dendritic cells (cDC1) are critical for anti-tumor immunity, through their unique efficacy at activating naïve CD8 T lymphocytes and promoting their differentiation into cytotoxic T lymphocytes (CTL). Yet, which mechanisms beyond cross-presentation underlie cDC1 non-redundant role in anti-tumor immunity remains largely unknown.

Our team has shown that cDC1 are essential for the spontaneous immune control of regressor models of murine breast cancer (BrCa). However, the underlying mechanisms remain to be determined. In a progressor model of murine triple-negative breast cancer (TNBC), the loss of cDC1 did not strongly affect tumor growth and we identified an adjuvant-based bitherapy that improves tumor control independently of cDC1. These results suggest that cDC1 functions may be impaired in aggressive TNBC and that this immunosuppression can be overcome upon mobilizing other DC types to promote protective antitumor immune responses.

Therefore, this PhD project aims to compare the activation states of DC types and more generally the immune landscape of murine BrCa models contrasting by the dependency on cDC1 of their immune control, spontaneously or under bitherapy. To achieve this aim, mammary adenocarcinoma cell lines will be implanted orthotopically in syngeneic wild-type (WT) versus cDC1-less mice, treated or not by bitherapy. The immune effector cells and their functions required for tumor control will be determined upon antibody-induced depletion of CD8 T-cells, CD4 T-cells or NK-cells, combined with the deep characterization of their activation states and of their interactions with DC types, as assessed by high-dimensional spectral flow cytometry, single-cell gene expression profiling, and in situ quantitative spectral confocal microscopy.

This project will lead to the identification of novel molecular and cellular mechanisms through which cDC1 or other DC types promote immune control of BrCa. These findings should help design innovative immunotherapies for improved clinical management of difficult-to-treat TNBC.

**APPEL A PROJETS DE THÈSE 2026
CONCOURS DE L'ED 658 – Sciences du vivant**

Objectifs:

Mécanismes favorisant l'immunité antitumorale dépendante et indépendante des cDC1

- 1- Comparaison des états d'activation, de la localisation microanatomique et des interactions cellulaires des cDC1 dans des modèles murins régressifs et progressifs de BrCa et TNBC. Nous émettons l'hypothèse que les cDC1 sont paralysées ou que leur réponse est inappropriée dans le TNBC.
- 2- Rôle des cellules NK et des CTL dans l'amélioration du contrôle du TNBC chez les souris traitées dépourvues de cDC1. Nous émettons l'hypothèse que les cellules NK ou les CTL sont nécessaires au contrôle du TNBC indépendamment des cDC1 chez les souris sous bithérapie.
- 3- Rôle des différents types de DC dans l'amélioration du contrôle de l'E0771 chez les souris dépourvues de cDC1 sous bithérapie.
- 4- Rôle des signaux délivrés par les cDC1 ou d'autres types de DC aux cellules NK ou aux lymphocytes T CD8.

En ce qui concerne les objectifs 3 et 4 : nous émettons l'hypothèse que, dans le TNBC sous bithérapie, d'autres types de DC compensent la perturbation ou la perte fonctionnelle des cDC1 pour délivrer aux cellules NK ou aux lymphocytes T CD8 les signaux clés nécessaires pour induire et maintenir leurs fonctions effectrices antitumorales.

Objectifs:

Mechanisms promoting cDC1-dependent and independent anti-tumor immunity

- 1- Comparison of the activation states, microanatomical location and cellular interactions of cDC1 in regressor versus progressor murine models of BrCa and TNBC. We hypothesize that cDC1 are paralyzed or their response misplaced in TNBC.
- 2- Role of NK cells and CTL in improved TNBC control in treated cDC1-less mice. We hypothesize that NK cells or CTL are required for cDC1-independent tumor control in mice under bithérapie.
- 3- Role of DC types in improved E0771 control in cDC1-less mice under bithérapie.
- 4- Role of candidate output signals delivered by cDC1 or other DC types to NK cells or CD8 T cells.

Regarding aims 3 and 4, we hypothesize that, in TNBC under bithérapie, other DC types are compensating cDC1 functional perturbation or loss, for delivering to NK cells or CD8 T-cells the key output signals necessary to induce and maintain their effector antitumor functions.

Méthodes:

- 1 : Nous éliminerons les cellules NK ou les CTL chez des souris sous bithérapie, après administration d'anticorps monoclonaux classiquement utilisés, et surveillerons l'impact sur la croissance tumorale. Nous prévoyons que l'épuisement des cellules NK ou des CTL entraînera la perte du contrôle amélioré du TNBC induit par la bithérapie.
- 2 : Le recrutement et l'activation des types de DC dans la tumeur et les ganglions lymphatiques drainants de souris WT par rapport à des souris dépourvues de cDC1, traitées ou non par bithérapie, seront évalués par cytométrie spectrale en flux et microscopie confocale spectrale, à l'aide de souris dotées d'un gène rapporteur panDC permettant l'identification de toutes les DC comme cellules CD45+GFP+ (modèle murin déjà disponible dans notre équipe). Afin de déterminer la combinaison des types de DC et de leur état d'activation au sein de la tumeur et des ganglions

APPEL A PROJETS DE THÈSE 2026 CONCOURS DE L'ED 658 – Sciences du vivant

lymphatiques drainants chez les souris WT par rapport aux souris dépourvues de cDC1, nous effectuerons un séquençage d'ARN sur cellule unique (scRNA-seq) sur l'ensemble des cellules CD45+GFP+. Nous avons développé plusieurs modèles murins permettant de suivre ou de cibler différents types de cellules dendritiques in vivo afin de valider certaines hypothèses.

3 : Le rôle des signaux délivrés par les cDC1 ou d'autres types de DC aux cellules NK ou aux lymphocytes T CD8 sera testé via des approches pharmacologiques, chez des souris WT porteuses de tumeurs régressives ou chez des souris dépourvues de cDC1 porteuses de TNBC et traitées par bithérapie, sous réserve de la disponibilité d'inhibiteurs adéquats. Cela inclura des tests de blocage pour les cytokines/chimiokines candidates identifiées dans des analyses multiplex des lysats tumoraux provenant de souris qui contrôlent ou non leur tumeur. Des tests fonctionnels seront effectués pour évaluer l'impact des signaux identifiés sur la présentation de l'antigène aux cellules T CD4 et CD8. Le scRNAseq sur les cellules NK et T révélera leur programme fonctionnel en présence ou en l'absence de cDC1 et l'influence de la bithérapie.

Concernant les points 2 et 3 : nous disposons d'une expertise dans l'analyse bioinformatique de grands jeux de données. Nous bénéficierons également de l'aide de la plateforme du CIML pour la biologie computationnelle, la biostatistique et la modélisation (CB2M), dont le coordinateur scientifique est Marc Dalod.

Methods:

1: We will deplete NK cells or CTLs in mice under bitherapy, upon administration of classically used monoclonal antibodies, and monitor the impact on tumor growth. We expect that the depletion of NK cells or CTL will result in the loss of the improved control of TNBC induced by bitherapy.

2: The recruitment and activation of DC types in the tumor and the draining lymph nodes of WT vs cDC1-less mice treated or not with bitherapy will be assessed by spectral flow cytometry and spectral confocal microscopy, using mice with a panDC-specific reporter gene allowing the identification of all DC as CD45+GFP+ cells (mouse model already available in our team). To resolve the combination of DC types and activation states present in the tumor and its draining lymph nodes in WT vs cDC1-less mice, we will perform scRNA-seq on total CD45+GFP+ cells. We have developed several mouse models to trace or target distinct DC types in vivo to validate some hypotheses.

3: The role of candidate output signals delivered by cDC1 or other DC types to NK cells or CD8 T cells will be tested upon their pharmacological perturbation, in WT mice bearing regressor tumors or in cDC1-less mice bearing TNBC and treated by bitherapy, provided availability of adequate drugs. This will include blocking assays for candidate cytokines/chemokines identified upon quantitative comparison of the tumor lysates from mice controlling or not their tumors, as measured using multiplex kits. Functional assays will be conducted to assess the impact of the identified output signals on antigen presentation to CD4 and CD8 T cells. scRNAseq on NK and T cells will reveal their functional program in the presence or absence of cDC1 and the influence of bitherapy.

Regarding methods 2 and 3, we have the expertise in bioinformatics analyses of large-scale datasets. We will also benefit from collaborating with the CIML platform for computational biology, biostatistics and modelling (CB2M), whose scientific coordinator is Marc Dalod.

APPEL A PROJETS DE THÈSE 2026 CONCOURS DE L'ED 658 – Sciences du vivant

Références bibliographiques

- Cancel JC, Crozat K, Dalod M, Mattiuz R. Are Conventional Type 1 Dendritic Cells Critical for Protective Antitumor Immunity and How? *Front Immunol.* 2019. doi: 10.3389/fimmu.2019.00009. PMID: 30809220.
- Luri-Rey C, Teijeira Á, Wculek SK, de Andrea C, Herrero C, Lopez-Janeiro A, Rodríguez-Ruiz ME, Heras I, Aggelakopoulou M, Berraondo P, Sancho D, Melero I. Cross-priming in cancer immunology and immunotherapy. *Nat Rev Cancer.* 2025. doi: 10.1038/s41568-024-00785-5. PMID: 39881005.
- Mattiuz R, Wohn C, Ghilas S, Ambrosini M, Alexandre YO, Sanchez C, Fries A, Vu Manh TP, Malissen B, Dalod M, Crozat K. Novel Cre-Expressing Mouse Strains Permitting to Selectively Track and Edit Type 1 Conventional Dendritic Cells Facilitate Disentangling Their Complexity in vivo. *Front Immunol.* 2018. doi: 10.3389/fimmu.2018.02805. PMID: 30564233.
- Mattiuz R, Brousse C, Ambrosini M, Cancel JC, Bessou G, Mussard J, Sanlaville A, Caux C, Bendriss-Vermare N, Valladeau-Guilemond J, Dalod M, Crozat K. Type 1 conventional dendritic cells and interferons are required for spontaneous CD4+ and CD8+ T-cell protective responses to breast cancer. *Clin Transl Immunology.* 2021. doi: 10.1002/cti2.1305. PMID: 34277006.
- Cheema AS, Duan K, Dalod M, Vu Manh TP. Harnessing Single-Cell RNA Sequencing to Identify Dendritic Cell Types, Characterize Their Biological States, and Infer Their Activation Trajectory. *Methods Mol Biol.* 2023. doi: 10.1007/978-1-0716-2938-3_22. PMID: 36905526.
- Akyol R, Dalod M. Identity, Functions, and the Spatiotemporal Maturation of Type 1 Conventional Dendritic Cells. *Immunol Rev.* 2025. doi: 10.1111/imr.70079. PMID: 41290543.

Conditions scientifiques matérielles et financières du projet de recherche :

Ce projet est soutenu par la « Fondation pour la recherche sur le Cancer » (ARC-PGA2025-2028) via un budget pour les consommables et un CDD d'ingénieur d'étude en biologie.

Personnel impliqué :

- Dr Marc DALOD, DR1 CNRS
- Dr Nathalie AUPHAN-ANEZIN, CRHC INSERM
- Mme Camille PIERINI-MALOSSE, AI CNRS
- Mme Sarah SHARKAOUI, IE CDD sur le projet ARC-PGA2025-2028

1 Réunion formelle toutes les 2 semaines avec les encadrants (compréhension de la bibliographie/avancement des résultats).

Disponibilité des encadrants pour des interactions régulières, à chaque fois que nécessaire.

Travail complémentaire en équipe avec l'ingénieure d'étude recrutée en CDD sur le projet, Sarah SHARKAOUI.

1 réunion annuelle avec le comité de suivi de thèse + parrain/marraine de thèse + examinateur extérieur.

Ponctuellement, réunion avec le parrain/la marraine de thèse.

Scientific, material, and financial conditions of the research project

This project is supported by the "Foundation for Cancer Research" (ARC-PGA2025-2028) through a budget for consumables and a fixed-term contract for a biological research engineer.

Personnel involved :

- Dr Marc DALOD, DR1 CNRS
- Dr Nathalie AUPHAN-ANEZIN, CRHC INSERM
- Mme Camille PIERINI-MALSSE, AI CNRS
- Mme Sarah SHARKAOUI, IE CDD sur le projet ARC-PGA2025-2028

1 Formal meeting every 2 weeks with supervisors (understanding of the bibliography/progress of results).

Supervisors available for regular interactions, whenever necessary.

Additional teamwork with Sarah SHARKAOUI, the engineer recruited on a fixed-term contract for the project.

One annual meeting with the thesis supervisory committee + thesis advisor + external examiner.

Occasional meetings with the thesis advisor.

APPEL A PROJETS DE THÈSE 2026
CONCOURS DE L'ED 658 – Sciences du vivant

Profil et compétences recherchées :

Ce projet combine des approches immunologiques et moléculaires afin d'élucider les rôles des différents types de DCs et leurs états d'activation dans les réponses antitumorales.

Le candidat doit avoir une formation robuste en immunologie ou en immuno-oncologie et s'intéresser aux approches multi-omiques, à la cytométrie spectrale et à la microscopie.

Le candidat doit avoir, ou être prêt à acquérir, une vision intégrée des réponses immunitaires in vivo. Cela implique un intérêt marqué pour l'immunologie et une vive curiosité scientifique. Cela inclut la participation obligatoire aux séminaires internes et externes du CIML, ainsi qu'une étude proactive et approfondie de la littérature.

Cela implique également la motivation et la capacité à exposer régulièrement, oralement et par écrit, l'évolution du rationnel, du contexte scientifique, des résultats et des perspectives du projet, qui sont une organisation essentielle pour préparer la rédaction du manuscrit de thèse et la soutenance orale.

Une capacité avérée à réaliser des travaux expérimentaux in vivo sur des modèles murins est obligatoire.

Profile and skills required :

This project combines immunology and molecular biology approaches to elucidate the roles of DC types and their activation states in anti-tumor responses.

The PhD candidate must have a robust background in immunology or immuno-oncology and an interest in multi-omics approaches, spectral cytometry and microscopy.

The PhD candidate should have, or be prepared to acquire, an integrated view of in vivo immune responses. This implies a strong interest in immunology and a keen scientific curiosity. This includes mandatory attendance to CIML internal and external seminars, as well as proactive and deep survey of the literature.

This also implies the motivation and ability to regularly expose the progression of the rationale, scientific context, results and perspective of the project, orally and in writing, to prepare for the delivery of the thesis manuscript and for the oral defense.

Documented ability to perform experimental work in vivo in mouse models is mandatory.