

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

Déterminants génétiques de la résistance tumorale à l'immunité médiée par les cellules NK

1- Directrice ou directeur de thèse HDR

NOM	NARNI-MANCINELLI	Prénom	Emilie
Téléphone portable	0624061171	Courriel	narni@ciml.univ-mrs.fr
Unité de recherche (UR) de rattachement			
Code (acronyme et n°) de l'UR à AMU :		UMR7280/U1104/UM 2	
Nom de l'UR :	Centre d'immunologie de Marseille Luminy		
Directrice ou directeur de l'UR			
Nom	Milpied	Prénom	Pierre

2- Codirectrice ou codirecteur de thèse, le cas échéant

NOM	VIVIER	Prénom	Eric
Téléphone portable	0633598338	Courriel	vivier@ciml.univ-mrs.fr
Unité de recherche (UR) de rattachement			
Code (acronyme et n°) de l'UR à AMU :		UMR7280/U1104/UM 2	
Nom de l'UR :	Centre d'immunologie de Marseille Luminy		
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 / ~~GÉNOMIQUE~~
JURY 3 : NEURSOCIENCES

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 - Project description

Les cellules Natural Killer (NK) sont des effecteurs majeurs de l'immunité innée capables d'éliminer des cellules transformées sans reconnaissance antigénique préalable. Elles intègrent des signaux activateurs et inhibiteurs à l'interface immunologique et déclenchent la lyse des cellules cibles par libération de perforine et granzymes, ainsi que par engagement des récepteurs de mort.

Malgré cette capacité cytotoxique puissante, de nombreuses cellules tumorales persistent et échappent à la surveillance NK. Les mécanismes intrinsèques par lesquels les cellules tumorales modulent leur susceptibilité à l'immunité NK restent incomplètement caractérisés. Comprendre ces mécanismes constitue une question fondamentale en immunologie tumorale : quels programmes génétiques intrinsèques contrôlent l'interface fonctionnelle entre cellule tumorale et cellule NK, et comment ces programmes modulent-ils la capacité des cellules NK à induire la lyse tumorale ?

Grâce à un criblage pangénomique CRISPR/Cas9 couplé à un test fonctionnel de cytotoxicité NK, nous avons identifié un ensemble de déterminants génétiques candidats susceptibles d'influencer cette interaction. Le présent projet vise à transformer cette observation en compréhension mécanistique, en caractérisant les voies biologiques qui gouvernent la susceptibilité tumorale à l'immunité NK.

Natural Killer (NK) cells are key effectors of innate immunity capable of eliminating transformed cells without prior antigen-specific sensitization. NK cells integrate activating and inhibitory signals at the immune synapse and trigger target cell lysis through perforin and granzyme release as well as death receptor engagement.

Despite their potent cytotoxic capacity, many tumor cells evade NK cell surveillance. The intrinsic mechanisms by which tumor cells regulate their susceptibility to NK-mediated immunity remain incompletely understood. Understanding these mechanisms represents a fundamental question in tumor immunology: which intrinsic genetic programs control the functional interface between tumor cells and NK cells, and how do these programs shape the ability of NK cells to induce tumor cell lysis? More broadly, what are the genetic determinants governing tumor–NK cell interactions?

Through a genome-wide CRISPR/Cas9 screen coupled to a functional NK cytotoxicity assay, we have identified a set of candidate genetic determinants that may influence this interaction. The present project aims to move from candidate identification to mechanistic understanding by characterizing the biological pathways that govern tumor susceptibility to NK cell-mediated immunity.

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

Mots clés – Keywords

Cellules NK – Immunité innée – Résistance tumorale – CRISPR/Cas9 – Génomique fonctionnelle – Cytotoxicité – Transcriptomique

NK cells – Innate immunity – Tumor resistance – CRISPR/Cas9 – Functional genomics – Cytotoxicity – Transcriptomics

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

Thématique / Domaine / Contexte - Theme / Field / Context

Immunologie fondamentale – Biologie du cancer – Interactions cellule-cellule – Génomique fonctionnelle

Fundamental immunology – Cancer biology – Cell–cell interactions – Functional genomics

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

Objectifs

1. Valider expérimentalement les déterminants génétiques prioritaires.
 2. Déterminer leur impact sur la sensibilité tumorale à la lyse NK.
 3. Élucider les mécanismes moléculaires sous-jacents, notamment en analysant la régulation des ligands activateurs et des voies de signalisation impliquées.
-
1. Experimentally validate prioritized genetic determinants.
 2. Determine their impact on tumor susceptibility to NK cell-mediated killing.
 3. Elucidate the underlying molecular mechanisms, including regulation of activating ligands and signaling pathways.

Méthode – Method

Les gènes candidats seront invalidés dans des cellules tumorales exprimant Cas9, selon une stratégie d'édition à haut débit en format 96 puits. Les mutations seront validées par analyse TIDE.

La sensibilité des cellules mutantes à la cytotoxicité NK sera évaluée par co-culture avec des cellules NK à différents ratios effecteur/cible, avec quantification dynamique de la survie tumorale. Les mécanismes sous-jacents seront explorés par :

- analyse par cytométrie en flux de l'expression des ligands activateurs et des récepteurs de mort;
- analyse transcriptomique globale (RNA-seq) afin d'identifier les voies régulées par les gènes étudiés;
- validation fonctionnelle des voies impliquées à l'aide d'outils pharmacologiques lorsque disponibles, utilisés comme instruments d'exploration mécanistique.

Candidate genes will be individually disrupted in Cas9-expressing tumor cells using a high-throughput 96-well CRISPR editing strategy. Gene editing efficiency will be validated by TIDE analysis.

Tumor susceptibility to NK cell-mediated cytotoxicity will be assessed through co-culture assays at various effector-to-target ratios, with real-time survival quantification using live-cell imaging.

Underlying mechanisms will be investigated by:

- flow cytometry analysis of activating ligands and death receptors;
- bulk RNA sequencing to identify regulated pathways;
- functional validation of implicated pathways using available pharmacological tools as mechanistic probes.

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

Références bibliographiques

- Vivier E, Raulet DH, Moretta A, Caligiuri MA, Zitvogel L, Lanier LL, Yokoyama WM, Ugolini S. Innate or adaptive immunity? The example of natural killer cells. *Science*. 2011;331:44–49
- Medjouel Khelifi H, Guia S, Vivier E, Narni-Mancinelli E. Role of the ITAM-Bearing Receptors Expressed by Natural Killer Cells in Cancer. *Front Immunol*. 2022;13:898745.
- Guia S, Fenis A, Baudesson De Chanville C, Galluso J, Medjouel H, Escaliere B, Modelska A, Vienne M, Lopes N, Pouchin A, Rossi B, Gauthier L, Roulland S, Vivier E, Narni-Mancinelli E. Genome-wide CRISPR/Cas9 screen reveals factors that influence the susceptibility of tumor cells to NK cell-mediated killing. *J Immunother Cancer*. 2025;13(3):e010699. doi:10.1136/jitc-2024-010699.
- Zhuang X, Veltri DP, Long EO. Genome-Wide CRISPR Screen Reveals Cancer Cell Resistance to NK Cells Induced by NK-Derived IFN- γ . *Front Immunol*. 2019;10:2879.
- Bernareggi D, Xie Q, Prager BC, Yun J, Cruz LS, Pham TV, Kim W, Lee X, Coffey M, Zalfa C, Azmoon P, Zhu H, Tamayo P, Rich JN, Kaufman DS. CHMP2A regulates tumor sensitivity to natural killer cell-mediated cytotoxicity. *Nat Commun*. 2022;13:1899.

Conditions scientifiques matérielles et financières du projet de recherche - Scientific, material, and financial conditions of the research project

Le projet sera réalisé au Centre d'Immunologie de Marseille-Luminy (CIML), dans un environnement scientifique reconnu internationalement en immunologie fondamentale.

Les plateformes technologiques nécessaires (CRISPR, cytométrie, génomique, bioinformatique) sont disponibles sur site. Les coûts liés aux consommables et aux analyses sont couverts par les financements en cours du laboratoire.

The project will be conducted at the Centre d'Immunologie de Marseille-Luminy (CIML), an internationally recognized institute in fundamental immunology.

All required technological platforms (CRISPR, flow cytometry, genomics, bioinformatics) are available on site. Consumables and sequencing costs are covered by existing laboratory funding.

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

Profil et compétences recherchées - Profile and skills required

Étudiant(e) motivé(e) par l'immunologie fondamentale et la biologie cellulaire, disposant :

- d'une formation en biologie cellulaire et moléculaire ;
- d'un intérêt pour les approches génétiques et génomiques ;
- d'une rigueur expérimentale et d'une capacité d'analyse ;
- d'une aptitude au travail collaboratif.

Highly motivated student interested in fundamental immunology and cell biology, with:

- background in cellular and molecular biology;
- interest in genetic and genomic approaches;
- strong experimental rigor and analytical skills;
- ability to work collaboratively.