



Qu'est-ce que le dispositif ExposUM Doctoral Nexus ?

Opportunités de financement de doctorat à Montpellier, France : ExposUM Doctoral Nexus

Un Nexus doctoral, tel que proposé par l'Institut ExposUM, rassemble des réseaux de trois à quatre doctorants issus de divers horizons disciplinaires, affiliés à au moins deux unités de recherche distinctes.

Contrairement aux programmes de doctorat traditionnels, un Nexus doctoral est conçu pour améliorer les compétences de collaboration et la capacité à développer des projets transdisciplinaires, tout en permettant aux étudiants d'approfondir leur propre domaine d'expertise.

Les doctorants Nexus bénéficieront d'un programme de formation dédié et auront la possibilité d'organiser des séminaires au sein de leur réseau Nexus.

L'Institut ExposUM fournit un financement complet pour quatre ans, couvrant à la fois les salaires des doctorants et une allocation environnementale.

Le contexte de la thèse : La thèse se déroulera sous la direction de Valérie Zimmermann dans le laboratoire « Hématopoïèse et immunothérapie » à l'Institut de Génétique Moléculaire de Montpellier (www.igmm.cnrs.fr) dans le contexte du projet Nexus Nutri-CART regroupant également l'équipe de Sofia Kossida (IGH) et de Marie Péquignot (INM/Genopolys).

Le projet proposé s'inscrit dans la suite des travaux de l'équipe portant sur le rôle du métabolisme dans la fonction des cellules T et l'amélioration de l'efficacité des traitements par cellules CAR-T (chimeric antigen receptor T cells) (1-4). En effet, De par leur efficacité, en comparaison aux traitements conventionnels précédents, les traitements par cellules CAR-T sont devenus en quelques années le traitement standard pour différentes hémopathies lymphoïdes B en rechute ou réfractaires, comme le lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB). Cependant, environ 50% des patients restent réfractaires ou rechutent, soulignant l'importance de continuer à améliorer ces thérapies. Un des facteurs associés à l'échec de ces thérapies est lié à un défaut de prolifération ou de persistance des cellules CAR-T ainsi qu'à une altération de leur phénotype avec notamment une perte de fonctionnalité et l'acquisition d'un phénotype épuisé. Or, nos résultats précédents ainsi que ceux d'autres groupes, ont clairement établi que le métabolisme est un élément clé régulant la fonction des cellules T (5). De manière plus générale, il est maintenant admis que le type de régime alimentaire peut influencer le statut immunitaire d'une personne ; un régime « occidental » est par exemple associée à un niveau d'inflammation plus élevé qu'un régime méditerranéen ou riche en fibres (6). Différentes études récentes ont également montré un effet bénéfique de certains métabolites ou régimes sur les réponses aux traitements par chimiothérapies ou immunothérapie par anticorps (7). L'ensemble de ces données, associées à nos résultats



récents, nous ont amené à émettre l'hypothèse que la modulation de l'environnement métabolique pouvait représenter une stratégie intéressante afin d'améliorer l'efficacité des cellules CAR-T. Plus spécifiquement le projet de thèse s'intéressera au rôle du métabolisme à la fois lors de l'expansion/ persistance des cellules CAR-T *in vivo*, mais également dans les étapes *ex vivo* de production/génération de ces cellules médicaments. Dans cette optique, le projet comportera donc deux axes principaux, le premier s'intéressant à l'établissement de paramètres permettant d'optimiser *ex vivo* la production de cellules CAR-T et le deuxième à la détermination de l'impact de régimes alimentaire spécifique sur l'efficacité *in vivo* des cellules CAR-T dans des modèles murins.

1. Klysz D, Tai X, *et al.* Glutamine-dependent α -ketoglutarate production regulates the balance between T helper 1 cell and regulatory T cell generation. *Sci Signal* (2015) 8(396):ra97
2. Clerc I, Abba Moussa D, Vahlas Z, Tardito S, Oburoglu L, Hope TJ, Sitbon M, Dardalhon V, Mongellaz C, Taylor N. Entry of glucose- and glutamine-derived carbons into the citric acid cycle supports early steps of HIV-1 infection in CD4 T cells. *Nat Metab* (2019) 1:717–730.
3. Matias MI, Yong CS, *et al.* Regulatory T cell differentiation is controlled by aKG-induced alterations in mitochondrial metabolism and lipid metabolism. *Cell Reports* (2021) 37(5):109911
4. Lamure S, Van Laethem F, *et al.* Clinical and Product Features Associated with Outcome of DLBCL Patients to CD19-Targeted CAR T-Cell Therapy. *Cancers (Basel)* (2021) 13(17):4279
5. Ma S, Ming Y, Wu J, Cui G. Cellular metabolism regulates the differentiation and function of T-cell subsets. *Cell Mol Immunol.* 2024, 21(5):419-435.
6. Itsiopoulos C, Mayr HL, Thomas CJ. The anti-inflammatory effects of a Mediterranean diet: a review. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2022;25:415–22.
7. Kian N, Behrouzieh S, Razi S, Rezaei N. Diet Influences Immunotherapy Outcomes in Cancer Patients: A Literature Review. *Nutr Cancer.* 2023;75(2):415-429. doi: 10.1080/01635581.2022.2133151

La date de début prévue : 01/10/2026

Le titre du poste de doctorant : Evaluation de l'impact du métabolisme sur la réponse anti-tumorale des cellules CAR-T

La mission principale : L'étudiant(e) devra s'approprier son projet de thèse en, dans un premier temps, réalisant les expériences planifiées suite à des discussions avec son encadrant et en analysant les résultats obtenus. Il/elle devra apprendre à interpréter ses résultats dans le contexte de son domaine d'étude grâce à des recherches bibliographiques. Il/elle présentera régulièrement ses résultats et ses recherches bibliographiques en réunion de laboratoire et journal club (réunions hebdomadaires) ainsi que devant les autres partenaires du projet et, quand l'occasion se présentera, en congrès nationaux et internationaux. Il/elle acquerra ainsi de plus en plus d'autonomie afin de devenir partie prenante et force de proposition dans la direction de son projet de thèse.

Les activités :

Réalisation et analyse des expériences (culture cellulaire, production de vecteurs, cytométrie en flux, analyses métaboliques, expérimentation *in vivo* sur modèles murins, suivi de croissance tumorales, ...)

Réalisation de compte-rendus expérimentaux

Présentation des résultats

Veille scientifique

Implication dans la vie du laboratoire (gestion des stocks, commande, ...)

Les compétences et qualifications attendues :

Formation en immuno-hématologie, biologie cellulaire, oncologie

Connaissances en métabolisme, immuno-hématologie

Motivation

Curiosité et enthousiasme

Compétences organisationnelles et analytiques

Capacité à travailler en équipe et de manière autonome

Capacité à présenter ses résultats à l'oral et à l'écrit en français et en anglais

Le diplôme/domaine requis :

Master 2 ou diplôme équivalent en immunologie, hématologie, biologie cellulaire ou biologie du cancer

Les mots clés : Sciences Biologiques

La section CNU de rattachement : 65 (biologie cellulaire) ou 47 (cancérologie, génétique, hématologie, immunologie)

Modalités de candidature :

La candidature doit être composée des éléments suivants :

- Un CV
- Une lettre de motivation
- Le nom et les coordonnées d'au moins une personne référente
- Une copie du diplôme requis pour l'inscription ou, à défaut, les relevés de notes les plus récents du Master 2 (semestre 1 et/ou semestre 2)
- Les éléments spécifiques **éventuellement** requis par l'École Doctorale CBS2 (<http://edcbs2.umontpellier.fr/>)

Veillez adresser votre candidature à l'adresse mail de la directrice de thèse (Valérie Zimmermann, valerie.zimmermann@igmm.cnrs.fr) avec copie à exposum-aap@umontpellier.fr.

Date limite de candidature : Avant le 24/05/2026, 17:00 CET



UNIVERSITÉ DE
MONTPELLIER



Institut
exposUM
UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER



l'Europe
s'engage
en France



The University of Montpellier

KEY FIGURES



RESEARCH CENTERS

From space exploration and robotics to ecological engineering and chronic diseases, UM researchers are inventing tomorrow's solutions for mankind and the environment. Dynamic research, conducted in close collaboration with research organizations and benefiting from high-level technological platforms to meet the needs of 21st century society.

The UM is committed to promoting its cutting-edge research by forging close links with local industry, particularly in the biomedical and new technologies sectors.

More Information: <https://www.umontpellier.fr/en/recherche/unites-de-recherche>

SCIENTIFIC APPEAL

Open to the world, the University of Montpellier contributes to the structuring of the European higher education area, and strengthens its international positioning and attractiveness, in close collaboration with its partners in the I-SITE Program of Excellence, through programs adapted to the major scientific challenges it faces.

More Information: <https://www.umontpellier.fr/en/international/attractivite-scientifique>



UNIVERSITÉ DE
MONTPELLIER



Institut
exposUM
UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER