

**Vanja Sisirak, Ph.D.**

Directeur de Recherche de grade 2
CNRS UMR5164 – Immunoconcept-Université
de Bordeaux
Bâtiment BBS, 2 Rue du Professeur Hoffman
Martinot, 33000 Bordeaux
Phone : +33 (0) 557-579-257
E-mail : vanja.sisirak@u-bordeaux.fr

Bordeaux, le 2 Avril 2025

DOMAINE D'ACTIVITE

J'ai réalisé ma thèse au Centre de Recherche en Cancérologie de Lyon sous la direction des Drs Nathalie Bendriss-Vermare et Christophe Caux. Nos travaux ont porté sur le rôle des cellules dendritiques plasmacytoïdes (pDCs) dans l'immunité anti-tumorale. Nous avons notamment démontré que la fonction principale des pDCs, à savoir la production d'interférons de type I, est inhibée dans les tumeurs mammaires humaines (**Sisirak et al., *Int J Cancer*, 2013**). Ces pDCs altérées acquièrent en revanche la capacité de stimuler la prolifération des lymphocytes T régulateurs, favorisant ainsi l'échappement tumoral au système immunitaire (**Sisirak et al., *Cancer Res*, 2013**). Par ailleurs, nous avons caractérisé les mécanismes régulant leur migration dans les tissus épithéliaux inflammés (**Sisirak et al., *Blood*, 2011**).

J'ai poursuivi mes recherches sur les pDCs lors de mon postdoctorat à l'Université Columbia et à l'Université de New York, dans le laboratoire du Dr Boris Reizis. Grâce à des modèles murins déficients en pDCs, nous avons mis en évidence leur rôle fondamental dans le développement de pathologies auto-immunes comme le lupus érythémateux systémique (LES) (**Sisirak et al., *J Exp Med*, 2014**). En revanche, en utilisant ces mêmes outils génétiques, nous avons montré que les pDCs ne jouent pas un rôle majeur dans les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (**Sawai et al., *Front Immunol*, 2018**). Par la suite, nous avons étudié la fonction d'une nucléase, la Dnase1L3, dans l'établissement de la tolérance à l'ADN du soi. Nous avons démontré que cette enzyme, produite spécifiquement par les cellules dendritiques et les macrophages, dégrade l'ADN associé aux microparticules libérées par les cellules apoptotiques. Ce processus empêche l'accumulation de l'ADN du soi et prévient ainsi l'activation aberrante des réponses immunitaires impliquées dans le LES (**Sisirak et al., *Cell*, 2016**).

À l'issue de mon postdoctorat, j'ai intégré le CNRS en tant que chercheur et rejoint l'Unité CNRS 5164, ImmunoConcept, à l'Université de Bordeaux, où je dirige un groupe de recherche. Nos travaux portent sur la régulation du potentiel immunostimulateur de l'ADN par la Dnase1L3 dans divers contextes : développement tumoral, inflammation induite par l'obésité et pathologies auto-immunes. Nous avons notamment mis en évidence le rôle crucial des récepteurs de la famille Toll, en particulier TLR7 et TLR9, dans l'activation aberrante des lymphocytes B et des pDCs chez des souris déficientes en Dnase1L3, contribuant ainsi au développement du LES (**Soni et al., *Immunity*, 2020**). Des études génétiques chez l'Homme ont révélé qu'un polymorphisme génétique altérant la fonction de la Dnase1L3 est associé à la sclérodémie systémique (SSc), une pathologie auto-immune caractérisée par une fibrose tissulaire et des dysfonctionnements vasculaires. Afin d'explorer les mécanismes d'action de la Dnase1L3 dans la SSc, nous avons développé des modèles murins de cette maladie. Nos résultats indiquent que l'absence de Dnase1L3 n'affecte pas *in vivo* le développement de la SSc. Bien que négatifs, ces résultats sont importants car ils soulignent les limites des modèles murins actuels de cette pathologie (**Garreau et al., *Eur J Immunol*, 2024**).

Enfin, nos travaux présents suggèrent que la Dnase1L3 exerce des fonctions dépendantes du contexte. En situation d'obésité, elle semble limiter l'inflammation induite par l'ADN endogène libéré par les cellules mortes et ainsi prévenir les complications métaboliques. À l'inverse, dans un contexte tumoral, la Dnase1L3 est requise pour l'efficacité des traitements induisant la mort cellulaire, tels que la chimiothérapie et l'immunothérapie. Ainsi, la Dnase1L3 ne se contente pas d'éliminer l'ADN excédentaire des cellules mourantes : elle module également son potentiel à activer des réponses immunitaires, probablement en fonction du type de mort cellulaire et de la qualité de l'ADN libéré. L'étude de ces mécanismes constitue le cœur des recherches actuelles de notre groupe.

PROFESSION DE FOI

Cher(e)s collègues,

Investi dans l'étude des acteurs cellulaires et moléculaires impliqués dans la régulation du système immunitaire dans divers contextes pathologiques incluant le cancer, les maladies inflammatoires et auto-immunes, je souhaite mettre mon expertise et mon engagement au service de la Commission 29 - Relations hôte-pathogène, immunologie, inflammation du CNRS.

Au-delà de mes activités de recherche, je contribue activement à la structuration et à l'évaluation de notre communauté scientifique. En tant que membre du bureau du Club Francophone des Cellules Dendritiques, j'ai participé à l'organisation de congrès internationaux, renforçant ainsi les collaborations et la visibilité de notre domaine. J'ai également pris part à l'évaluation de candidatures pour des bourses doctorales et des concours de maîtres de conférences, ainsi qu'à l'expertise de travaux pour des revues scientifiques et des agences de financement.

La recherche joue un rôle fondamental dans le développement des connaissances et de l'innovation, tout en contribuant à la formation d'un esprit critique au sein de la société. Pour préserver son dynamisme, il est essentiel d'offrir aux jeunes chercheurs des perspectives attractives et de favoriser un environnement propice à l'épanouissement scientifique sur le long terme.

En intégrant cette commission, je souhaite m'impliquer dans le recrutement des chercheurs de demain, en veillant à l'excellence, à l'équité et à la transparence des processus de sélection. Je suis convaincu que la diversité des parcours et des approches scientifiques est une richesse pour notre communauté, et je m'engage à promouvoir une évaluation rigoureuse et bienveillante.

Si vous m'accordez votre confiance, je mettrai toute mon énergie à défendre ces valeurs et à contribuer activement aux missions de la commission.

Je vous remercie pour votre attention et votre soutien.

Vanja SISIRAK

Directeur de Recherche de grade 2 CNRS

Unité ImmunoConcept (CNRS 5164), Université de Bordeaux

