



UNIL | Université de Lausanne

Faculté de biologie
et de médecine

Ecole Doctorale

Soutenance de thèse

Monsieur Benjamin TSCHUMI

Titulaire d'un Master en biologie médicale de l'Université de Lausanne

Soutiendra en vue de l'obtention du grade de

Doctorat ès sciences de la vie (PhD)

de l'Université de Lausanne

sa thèse intitulée :

**Manipulation des lymphocytes iNKT
et CD8 en immunothérapie du cancer**

Directeur de thèse :

Monsieur le Professeur Pedro ROMERO

Cette soutenance aura lieu le

Mardi 13 mars 2018 à 18h00

à l'Auditoire B301, CLE

ch. des Boveresses 155, 1066 Epalinges

L'entrée est publique

Prof. Niko GELDNER
Directeur de l'Ecole Doctorale

28.02.2018

Manipulation des Lymphocytes iNKT et CD8 en Immunothérapie du Cancer

Benjamin Tschumi

**Département d'Oncologie fondamentale, Faculté de Biologie et Médecine,
Université de Lausanne**

De récentes études ont démontré que l'immunothérapie est une forme de thérapie très prometteuse contre le cancer. Elle se fonde sur des méthodes visant à améliorer la réponse immunitaire du patient contre sa tumeur. Ce projet de thèse traite de trois problématiques relatives à l'immunothérapie.

Dans la première, nous investiguons l'anergie des lymphocytes iNKT. Cette population de cellules immunitaires est une intéressante cible immunothérapeutique car, une fois activée par le glycolipide α GalCer, elle active la maturation des cellules dendritiques, qui sont très importantes pour l'initiation d'une réponse immunitaire adaptative. Cependant après une première activation, les lymphocytes iNKT deviennent anergiques, ce qui signifie qu'ils ne peuvent plus répondre à des stimulations ultérieures. Nous avons découvert que l'anergie induite par le glycolipide α GalCer ne dépend pas de la nature de la cellule qui le présente aux lymphocytes iNKT, ni de la durée de cette interaction, ni du domaine membranaire dans lequel il est présenté. Notre hypothèse basée sur nos résultats est qu'elle dépend de facteurs intrinsèques aux glycolipides utilisés.

Dans le second projet, nous démontrons que la vaccination de souris avec des cellules dendritiques chargées avec le glycolipide α GalCer et avec un antigène antitumoral est très efficace dans l'induction d'une réponse immunitaire dirigée contre la tumeur médiée par les lymphocytes T CD8. De plus, nous montrons que ce vaccin agit de façon synergique avec un traitement anti-PD1 connu pour restaurer la fonctionnalité des lymphocytes T à la tumeur.

Finalement, dans le troisième projet, nous étudions la fonctionnalité du récepteur endogène des lymphocytes T transduits pour exprimer un CAR, qui est un récepteur antitumoral artificiel de haute affinité, qui a démontré des effets cliniques spectaculaires dans le traitement de leucémies. Dans ce projet, nous démontrons que l'activation des lymphocytes T CD8 via leur CAR ne pose aucun problème *in vivo*, mais que leur activation via leur récepteur TCR endogène induit le suicide de ces cellules, qui reçoivent un signal de mort. Nous montrons aussi que ce phénomène peut être atténué en exprimant, avec le CAR, un petit élément génomique empêchant ce signal de mort. Ces résultats expliquent pourquoi les essais d'activation combinés TCR et CAR ont échoué et sont donc de première importance pour les développements futurs de thérapies utilisant les CARs.