



UNIL | Université de Lausanne

Faculté de biologie
et de médecine

Ecole Doctorale

Soutenance de thèse

Madame Amaia MARTINEZ-USATORRE

Titulaire d'une maîtrise ès Sciences 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 :

**Molecular determinants governing CD8⁺ T cell
mediated anti-tumor immunity**

Directeur de thèse :

Monsieur le Professeur Pedro ROMERO

Cette soutenance aura lieu le

Vendredi 27 avril 2018 à 17h30

à la salle B305, CLE,
ch. des Boveresses 155, 1066 Epalinges

L'entrée est publique

Prof. Niko GELDNER
Directeur de l'Ecole Doctorale

10.04.2018

DÉTERMINANTS MOLECULAIRES RÉGISSANT L'IMMUNITÉ ANTITUMORALE MÉDIÉE PAR LES CELLULES T CD8⁺

RÉSUMÉ LARGE PUBLIC

Les lymphocytes T CD8⁺ sont des cellules du système immunitaire qui reconnaissent et tuent les cellules infectées ou transformées. Cette reconnaissance se produit par l'interaction entre le récepteur des lymphocytes T (TCR) exprimé par la cellule T CD8⁺ et un peptide d'origine virale ou tumorale chargé sur les molécules de classe I du complexe majeur d'histocompatibilité (pMHC) sur la cellule cible. Malgré la présence de cellules T CD8⁺ spécifiques contre la tumeur, chez de nombreux patients cancéreux, les cellules cancéreuses parviennent tout de même à échapper à leur attaque menant à la progression du cancer. Ceci est dû à deux raisons principales: 1) la force de l'interaction généralement faible entre les TCR spécifiques aux tumeurs et les molécules pMHC tumoraux et 2) le microenvironnement tumoral immunosuppresseur. L'interaction entre le récepteur inhibiteur PD-1 sur les cellules T CD8⁺ et son ligand PD-L1 sur les cellules cancéreuses et les cellules myéloïdes est l'un des nombreux facteurs qui suppriment les réponses des cellules T CD8⁺ dans la tumeur.

Dans le cadre de ma thèse de doctorat, j'ai étudié l'impact de la force d'interaction TCR-pMHC sur: 1) la différenciation des cellules T CD8⁺ et la réponse anti-tumorale, 2) la réponse au blocage PD-1 médié par des anticorps et 3) l'expression du microRNA-155 (miR-155), qui régule l'expression de différentes protéines et s'est avéré précédemment important pour les réponses des lymphocytes T CD8⁺.

En utilisant des tumeurs de mélanome de souris B16 exprimant un antigène tumoral d'affinité élevée ou faible, nous avons montré que, en effet, la force d'interaction TCR-pMHC influence fortement le résultat de la réponse anti-tumorale des lymphocytes T CD8⁺. La vaccination avec un peptide qui interagit fortement avec le TCR spécifique de la tumeur est nécessaire pour permettre une activation et une prolifération efficaces des lymphocytes T CD8⁺ dans la périphérie et contrôler la croissance des tumeurs exprimant un peptide faiblement reconnu par le TCR spécifique de la tumeur. Fait important, le contrôle de ces tumeurs de faible affinité peut être encore amélioré avec le traitement par l'anticorps anti-PD-1.

Nous avons également remarqué que la force d'interaction TCR-pMHC et la quantité de molécules pMHC reconnue déterminent les niveaux d'expression de miR-155 dans les lymphocytes T CD8⁺ humains et de souris. Fait intéressant, nous avons observé une corrélation négative entre les niveaux d'expression de miR-155 dans les cellules T CD8⁺ infiltrant la tumeur et le volume des tumeurs exprimant un peptide de faible affinité. Dans la même lignée, nous avons mis en évidence une corrélation positive entre les niveaux d'expression de miR-155 dans les cellules T CD8⁺ effectrices des ganglions lymphatiques infiltrés par cellules tumorales (TILNs) et les fréquences de ces cellules T CD8⁺ effectrices dans les TILN, ce qui est positivement corrélé avec la survie globale des patients. Ainsi, nous proposons que les niveaux d'expression de miR-155 reflètent la réactivité et l'affinité pour le peptide tumoral et peuvent être utilisés comme marqueur de la qualité fonctionnelle des cellules T CD8⁺ des tumeurs.