



UNIL | Université de Lausanne

Faculté de biologie
et de médecine

Soutenance de thèse

Madame Morgane MAGNIN

Ingénieure en biochimie et biotechnologies
de l'Institut National des Sciences Appliquées (INSA) de Lyon, France

Soutiendra en vue de l'obtention du grade de
Doctorat ès sciences de la vie (PhD)
de l'Université de Lausanne

sa thèse intitulée :

**Identification and isolation of highly
functional tumor-specific CD8 T cells for
adoptive cell transfer therapy**
(présentation en français)

Directeur de thèse :
Monsieur le Docteur Alexandre HARARI

Cette soutenance aura lieu le

Vendredi 6 décembre 2019 à 17h30

Salle B301, CLE, Ch. des Boveresses 155, 1066 Epalinges

L'entrée est publique

Prof. Niko GELDNER
Directeur de l'École Doctorale

22.11.2019

Résumé large public

Une multitude d'études ont confirmé l'immense potentiel clinique des immunothérapies antitumorales. Ces dernières visent à induire, amplifier ou rediriger le système immunitaire contre la tumeur du patient. Parmi diverses immunothérapies, le transfert adoptif de globules blancs appelés lymphocytes (ACT) se fonde sur i) l'extraction des lymphocytes du système immunitaire d'un patient issues du sang ou la tumeur ii) la sélection des lymphocytes effecteurs dirigés contre la tumeur, iii) leur expansion clonale en laboratoire (*in vitro*), iv) la réinjection des lymphocytes amplifiées dans le patient afin de bénéficier d'un nombre conséquent de cellules pouvant détruire spécifiquement la tumeur. L'ACT repose sur la reconnaissance effective des cellules tumorales cibles, grâce à des éléments protéiques (peptides) présentés à leur surface et appelés antigènes (Ags). Issus de protéines intracellulaires clivées et présentées en surface par des complexes particuliers, les Ags permettent aux lymphocytes T de détecter des anomalies ou des infections virales ayant induit un changement protéique grâce à leur récepteur membranaire unique spécifique d'un Ag (« T cell receptor » : TCR). La force d'interaction entre le TCR (exprimé par les lymphocytes) et l'Ag (présenté par les cellules tumorales) est un paramètre clé corrélant avec la réponse immunitaire antitumorale. Les lymphocytes T sont éduqués dans le thymus pour ne survivre et s'activer qu'en cas d'interaction forte avec des Ags du « non-soi ». Toutefois, les tumeurs présentent fréquemment des Ags du « soi » générant des interactions faibles avec la majorité des TCRs et limitant ainsi les réponses antitumorales. La récente découverte d'Ags issus de mutations tumorales, appelés néoantigènes (NeoAgs), a suscité un nouvel espoir en oncologie. Constituant un élément du « non-soi », la présence de ces NeoAgs et de mutations tumorales ont été corrélés à de nombreux succès thérapeutiques. En revanche, leur supériorité face aux Ags « soi » (TAA) surexprimés par les tumeurs n'a pas été clairement démontrée et l'analyse des interactions entre lymphocytes T et divers Ags tumoraux est nécessaire afin de renforcer leur intérêt et améliorer leur sélection. Ce projet de thèse vise à améliorer l'ACT par l'identification des meilleurs Ags cibles et l'isolation des lymphocytes T les plus fonctionnels. La caractérisation des lymphocytes T ciblant les NeoAgs, TAAs et Ags viraux a été effectuée de manière approfondie. Cette étude a démontré que les cellules T visant les NeoAgs et Ags tumoraux ne sont pas fonctionnellement différentes, à l'inverse des interactions biophysiques, plus élevées pour celles ciblant les NeoAgs. De plus, les lymphocytes T isolés des tumeurs ont présenté une meilleure fonction et affinité d'interaction que les homologues du sang, démontrant la meilleure capacité des cellules hautement fonctionnelles à infiltrer la tumeur et à se multiplier. Enfin, la corrélation entre l'affinité TCR-Ag, la fonction cellulaire et le contrôle tumoral *in vivo* ont prouvé l'intérêt d'utiliser des méthodes biophysiques stables évaluant rapidement le potentiel thérapeutique d'une cellule.

Ces observations ont permis en annexe l'établissement d'outils pour rapidement identifier les lymphocytes T à haut intérêt thérapeutique.