



UNIL | Université de Lausanne

Faculté de biologie
et de médecine

Soutenance de thèse

Monsieur Angel De Jesus CORRIA OSORIO

Titulaire d'un Master en biochimie et immunologie
de l'Université de la Havane, Cuba

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

sa thèse intitulée :

Novel combinatorial gene-engineered T-cell transfer strategy that reprograms the tumor immune landscape for enhanced tumor control and survival

Directeur de thèse :

Monsieur le Professeur George COUKOS

Cette soutenance aura lieu le

Jeudi 27 février 2020 à 14h00

Auditoire Paternot, Bâtiment Agora, Rue du Bugnon 25A, 1005 Lausanne

L'entrée est publique

Prof. Niko GELDNER
Directeur de l'École Doctorale

13.02.2020

SOMMAIRE

Nouvelle approche d'immunothérapie anti-cancéreuse: Injection de lymphocytes T anti-tumoraux modifiés par génie génétique pour reprogrammer le microenvironnement tumoral afin d'améliorer le contrôle des tumeurs.

January 24th, 2020

Angel De Jesus Corria Osorio, M.D., Clinical Immunologist.,
Havana School of Medicine, Cuba
Ph.D., University of Lausanne

Directed by: Prof. George Coukos, co-Directed by: Dr.Melita Irving

Ces dernières années, l'immunothérapie s'est révélée être une approche prometteuse pour traiter les patients atteints de cancer. Ainsi il est possible d'extraire les lymphocytes T à partir d'une biopsie, de faire proliférer in vitro ceux qui sont spécifiques contre la tumeur puis de les réinjecter aux patients. Cependant une fois que les lymphocytes T rejoignent le site tumoral, ils sont confrontés à un micro-environnement suppresseur, qui met en jeu de nombreux mécanismes, et qui n'est pas propice à une activité cytotoxique optimale. Une manière d'améliorer cette approche thérapeutique serait de modifier les lymphocytes T avant de les réinjecter de telle façon qu'ils soient capables : de sécréter des molécules immuno-modulatrices qui pourraient à même temps :i) reprogrammer le microenvironnement tumoral, ii) promouvoir la survie et une activité optimale des cellules T transférées mais aussi de celles déjà résidentes dans la tumeur. Telle est cette la stratégie que nous avons mise au point au cours de cette thèse. Les cellules OT-I ont été modifiées pour produire une molécule qui bloque l'interaction de PD-1/ PD-L1 , en association avec une forme mutée de l'IL-2 qui n'interagit pas avec le récepteur CD-25. A ces deux molécules immuno-modulatrices de base, une troisième a été adjointe, l'IL-33, afin de créer un environnement localement inflammatoire. Nous avons pu observer que la combinaison de ces trois molécules augmente de manière significative le contrôle tumoral et la survie des animaux traités. Cette dernière approche accroît le nombre et la fonctionnalité des lymphocytes T CD8⁺ exogènes et endogènes. Une analyse de la réponse immunitaire avec le séquençage de ARN de chaque cellule individuelle lors du contrôle de la tumeur nous a permis d'identifier un nouvel état de différenciation des lymphocyte CD8 intra-tumoraux ayant un transcriptome unique de cellules effectrices et différent de ceux précédemment décrits. L'ensemble des travaux effectués au cours de cette thèse prouve qu'il est possible de faire produire par les cellules T spécifiques de la tumeur une combinaison de molécules immunomodulatrices qui peuvent reprogrammer le micro-environnement tumoral et ceci en l'absence de pré-traitement comme la radiothérapie ou la chimiothérapie. L'injection de lymphocytes CD8 anti-tumoraux modifiés permet alors un contrôle de la tumeur, aidé par les lymphocytes intratumoraux CD8⁺ qui sont alors revigorés in situ. L'augmentation de la survie et de la fonctionnalité des lymphocytes CD8⁺ intra-tumoraux spécifiques de la tumeur n'implique pas la voie de signalisation TOX