



UNIL | Université de Lausanne

Faculté de biologie  
et de médecine

## Soutenance de thèse

### **Madame Laure TILLÉ**

Titulaire d'une Maîtrise universitaire 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 :

### **NFAT5 est un régulateur de l'épuisement des lymphocytes T CD8 dans les tumeurs**

**Directeur de thèse :**

Monsieur le Professeur Daniel SPEISER

Cette soutenance aura lieu le

**Mardi 3 mars 2020 à 17h00**

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

L'entrée est publique

Prof. Niko GELDNER  
Directeur de l'École Doctorale

## **NFAT5 est un régulateur de l'épuisement des lymphocytes T CD8 dans les tumeurs**

Les lymphocytes T CD8 sont des globules blancs dont la fonction est de d'éliminer les cellules infectées ou cancéreuses. Néanmoins, dans le cas de cancer, les lymphocytes T CD8 sont inhibés par des médiateurs chimiques provenant des cellules cancéreuses. Les lymphocytes T CD8 rentrent alors dans un état appelé « épuisement » et ne sont plus capables de fonctionner normalement. Dans notre laboratoire, nous cherchons à rendre les lymphocytes T CD8 plus résistants face à l'épuisement afin qu'ils puissent continuer d'efficacement détruire les cellules tumorales. En d'autres mots, nous essayons de *booster* le système immunitaire des patients afin qu'il détruise les tumeurs : c'est le principe de l'immunothérapie. Nous avons trouvé que les lymphocytes T CD8 humains infiltrés dans des tumeurs de la peau (mélanomes) de plusieurs patients contenaient une grande quantité de la protéine NFAT5. Nous avons donc suspecté que cette protéine soit responsable de l'épuisement de lymphocytes T CD8. Afin de prouver que notre hypothèse était correcte, nous avons modifié génétiquement des lymphocytes T CD8 de souris afin qu'ils fabriquent une très grande quantité de la protéine NFAT5. Nous avons observé que les souris souffrant de tumeurs dans lesquelles nous avons transféré des lymphocytes T CD8 qui fabriquent NFAT5 en excès ont développées de plus grandes tumeurs que celles infusées avec les lymphocytes normaux. Nous avons ensuite émis l'hypothèse que des lymphocytes T CD8 qui seraient incapables de produire NFAT5 seraient plus efficaces dans le contrôle des tumeurs. Nous avons utilisé une souche de souris génétiquement modifiée dans laquelle la protéine NFAT5 ne peut pas être fabriquée dans les lymphocytes T. Nous avons trouvé que les souris souffrant de mélanomes dans lesquelles nous avons transféré des lymphocytes T CD8 incapables de fabriquer la protéine NFAT5 développaient de plus petites tumeurs comparées aux souris transférées avec des lymphocytes T CD8 normaux. Ce travail nous a permis d'identifier la protéine NFAT5 comme étant responsable d'une partie de l'épuisement des lymphocytes T CD8 dans les tumeurs. À l'avenir, cette découverte pourrait permettre d'augmenter l'efficacité des immunothérapies basées sur le transfert de lymphocytes T CD8 dans des patients atteints de cancer.