



UNIL | Université de Lausanne

Faculté de biologie
et de médecine

Soutenance de thèse

Madame Julia Malaika Maier

Master Of Science
Universität Konstanz, Allemagne

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

sa thèse intitulée :

PD-1 preserves the stem-like properties of memory-like CD8⁺ T cells during chronic viral infection

Directeur·trice de thèse :

Monsieur le Professeur
Werner Held

Cette soutenance aura lieu

**Vendredi 21 janvier 2022
à 17h00**

Salle B301, Bâtiment SC-CLE, ch. des Boveresses 155, 1066 Epalinges

*Si vous souhaitez assister à cette soutenance, nous vous prions de contacter la candidate au préalable afin de vous inscrire et qu'elle vous communique les dispositions sanitaires en vigueur au moment de l'événement:
juliamalaika.maier@unil.ch*

L'entrée est publique (sur inscription auprès de la candidate)

Prof. Niko GELDNER
Directeur de l'École Doctorale

PD-1 maintient les propriétés des cellules semblables à la mémoire T CD8⁺ pendant une infection virale chronique

Plusieurs virus résistent à la réponse immunitaire et causent une infection chronique, comme les virus des hépatites B (VHB) et C (VHC), le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) chez l'homme ou le virus de la chorioméningite lymphocytaire (CMLV) chez les souris. C'est-à-dire que les cellules CD8⁺ spécifiques de l'antigène (T_{EX}) de l'infection sont moins efficaces qu'elles le seraient lors d'une infection aiguë. Ces cellules T_{EX} expriment des récepteurs sur leur surface, ce qui diminue leur efficacité et les épuise (récepteurs inhibiteurs). Cette population est maintenue par des cellules ancêtres (T_{ML}) qui possèdent non seulement des caractéristiques d'épuisement, comme l'expression des récepteurs inhibiteurs, mais aussi des caractéristiques de cellules souches, comme la capacité de s'auto-renouveler et de produire des cellules plus spécifiques. Le plus important récepteur inhibiteur est le récepteur « programmed cell death protein 1 » (PD-1). Ce dernier interagit avec son ligant PD-L1. Le résultat est l'inhibition de l'activité des cellules CD8⁺. Lorsque l'on empêche l'interaction de manière momentanée ou permanente entre PD-1 et PD-L1, la quantité de T_{ML} augmente et elles produisent plus de T_{EX} : les cellules sont plus efficaces. Il existe déjà des études sur l'effet de PD-1 sur les T_{EX}, mais pas sur les T_{ML}. C'est donc la question que nous avons abordée.

Pour répondre à cette question, nous nous sommes penchés sur le comportement des cellules CD8⁺ spécifiques de la CMLV déficientes en PD-1 (PD-1 ko) ou des cellules CD8⁺ correspondantes de type sauvage (WT) soumises au blocage de PD-1 à l'aide d'anticorps dans un modèle d'infection chronique par la CMLV. Les T_{ML} PD-1 ko ou traitées par anti-PD-L1 étaient, phénotypiquement et au niveau de l'expression des gènes, similaires aux T_{ML} WT. Cependant, les T_{ML} PD-1 ko présentes durant la phase chronique de l'infection avaient une capacité réduite à répondre à une re-stimulation, c'est-à-dire que leur « caractère souche » était réduit par rapport aux T_{ML} WT. Cette diminution, chez les T_{ML} PD-1 ko, n'a pas été observée lors la phase aiguë de l'infection, suggérant que le défaut a été acquis lors de l'infection chronique. Le « caractère souche » des T_{ML} était également réduit lorsqu'elles étaient soumises à une interruption du signal PD-1 durant la phase chronique. L'analyse de l'expression de gènes a révélé que les principales voies de signalisation en aval du récepteur des cellules T (TCR) avaient une activité réduite chez les T_{ML} PD-1 ko et aussi en partie chez les T_{ML} soumises au blocage de PD-1 par rapport aux T_{ML} WT. De plus, ces T_{ML} PD-1 ko présentaient une expression réduite des gènes liés au « caractère souche » des cellules CD8⁺ *Myb* et *Klf4*, identifiés précédemment. En effet, la diminution de l'expression de *Myb* et *Klf4* dans les cellules WT CD8⁺ spécifiques au virus a diminué la capacité d'auto-renouvellement et la production de cellules plus spécialisées, reproduisant dans une large mesure le phénotype des T_{ML} PD-1 ko.

Nos données montrent que l'expression de PD-1 protège le « caractère souche » des T_{ML}, et assure ainsi le maintien à long terme d'une réponse immunitaire nécessaire pour contenir l'infection. Nous suggérons que PD-1 servirait de mécanisme de rétroaction négative physiologique pour empêcher la surstimulation des T_{ML} durant la phase chronique de l'infection. Lorsqu'une surstimulation se produit sur une période prolongée, en raison de l'absence de PD-1, les cellules CD8⁺ s'adaptent en réduisant la transduction des signaux via le TCR. Cela pourrait se traduire par une réduction du « caractère souche » de ces cellules. Ces résultats ont des implications pour l'immunothérapie du cancer médiée par le blocage de PD-1. Il pourrait donc être bénéfique de limiter le nombre de cycles de blocage du PD-1 pour préserver la fonction des T_{ML} et ainsi maintenir une activité antitumorale à long terme.