



UNIL | Université de Lausanne

Faculté de biologie
et de médecine

Soutenance de thèse

Monsieur Vladimir Wischnewski

Master of Science

Albert Ludwigs Universität Freiburg, 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 :

Exploring and exploiting the role of T cells in brain tumors

Directeur·trice de thèse :

Madame la Professeure
Johanna A. Joyce

Cette soutenance aura lieu

**Vendredi 24 juin 2022
à 17h30**

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

L'entrée est publique

Prof. Niko GELDNER
Directeur de l'École Doctorale

09.06.22

Explorer et exploiter le rôle des lymphocytes T dans les tumeurs cérébrales

Les cellules normales de notre corps suivent les règles de la vie : elles naissent, se divisent, vieillissent et meurent à la fin de leur vie. Toutefois, des modifications de leur information génétique peuvent permettre aux cellules d'enfreindre ces règles fondamentales, ce qui entraîne une croissance incontrôlée, l'évasion de la mort cellulaire et, finalement, le développement d'un cancer. Heureusement, les altérations génétiques désignent également les cellules comme dangereuses et en font des cibles pour notre système immunitaire. Les lymphocytes T CD8+ réactifs aux tumeurs (tumor-reactive T cells, TRT) constituent une population immunitaire spécialisée qui peut reconnaître et tuer les cellules génétiquement transformées. Cependant, les cellules cancéreuses peuvent acquérir la capacité d'échapper au système immunitaire en supprimant, entre autres, le TRT. Le cancer devient plus agressif et capable de coloniser d'autres organes. Les nouvelles stratégies de traitement visent à bloquer ces mécanismes d'échappement immunitaire. L'approche la plus efficace est le blocage des points de contrôle immunitaires qui peut réactiver le TRT, et la molécule thérapeutique "anti-PD1" ouvre la voie.

Si le cancer peut se développer dans tous les organes, la croissance des tumeurs dans le cerveau est particulièrement dangereuse pour de multiples raisons. 1.) Même les plus petites tumeurs peuvent perturber la fonctionnalité complexe du cerveau et menacer immédiatement la vie. 2.) L'emplacement anatomique du cerveau à l'intérieur du crâne limite l'espace disponible pour répondre correctement à la tumeur en croissance. 3.) Le tissu tumoral du cerveau contient moins de lymphocytes T CD8+ que les cancers se développant dans d'autres organes. Ces points soulèvent plusieurs questions que j'ai abordées dans cette thèse.

- Les TRT sont-ils présents dans le cancer du cerveau, et si oui, leur abondance est-elle comparable entre les patients?
- Dans quelle mesure le TRT dans le cancer du cerveau est-il similaire ou différent du TRT dans d'autres types de tumeurs?
- L'efficacité du blocage des points de contrôle immunitaires est-elle comparable dans les tumeurs cérébrales et non cérébrales?

Des analyses effectuées par moi-même, et en collaboration avec d'autres, ont révélé que seul un sous-groupe de patients atteints d'un cancer du cerveau ont du TRT dans leurs tumeurs. Dans cette population de patients, la quantité et la qualité du TRT étaient comparables à celles des patients atteints de cancer du poumon. En revanche, la faible fréquence du TRT constatée chez tous les autres patients analysés atteints de cancer du cerveau était similaire à celle du cancer du sein. Dans un modèle de souris reflétant des tumeurs avec une faible abondance de TRT, les lymphocytes T CD8+ n'ont pas contrôlé la croissance tumorale. De plus, le traitement anti-PD1 n'a pas eu d'efficacité thérapeutique seul ou en combinaison avec la radiothérapie (RT). Cependant, lorsque les mêmes cellules tumorales se sont développées en dehors du cerveau, les cellules T CD8+ ont réduit leur croissance et l'anti-PD1 a montré un effet thérapeutique positif en association avec la RT. Ensemble, ces observations indiquent qu'il existe au moins deux types de tumeurs cérébrales en ce qui concerne TRT et le traitement par anti-PD1. Certaines tumeurs contiennent beaucoup de TRT et pourraient potentiellement répondre au traitement anti-PD1, tandis que d'autres sont dépourvues de ces cellules et ont peu de chances de bénéficier des anti-PD1. Les facteurs qui peuvent potentiellement augmenter l'abondance du TRT spécifiquement dans les tumeurs cérébrales feront l'objet d'études futures.