



UNIL | Université de Lausanne

Faculté de biologie  
et de médecine

## Soutenance de thèse

**Daniela Cropp**

State Examination in Pharmacy  
Ludwig-Maximilians-Universität München, 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 :

**NFAT5 induction by the tumor microenvironment  
enforces T cell exhaustion**

**Directeur·trice de thèse :**

Monsieur le Docteur  
Grégory Verdeil

Cette soutenance aura lieu

**Vendredi 24 mars 2023  
à 17h00**

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

L'entrée est publique

Prof. Niko GELDNER  
Directeur de l'École Doctorale

10.03.23

## **L'induction de NFAT5 par le microenvironnement tumoral renforce l'épuisement des cellules T**

Le succès des immunothérapies confirme que l'on peut utiliser le système immunitaire d'un patient pour lutter contre son cancer. Notamment, les lymphocytes T CD8 cytotoxiques représentent un outil puissant pour lutter contre le cancer. Cependant, les immunothérapies sont toujours confrontées à des limites. Le microenvironnement tumoral immunosuppresseur inhibe fortement les lymphocytes T CD8, ce qui conduit à des lymphocytes T CD8 épuisés et peu fonctionnels, incapable d'éliminer la tumeur. Ces cellules T épuisées sont caractérisées par la perte des fonctions effectrices en raison d'un contact constant avec la maladie. Par conséquent, on retrouve des cellules T épuisées dans des pathologies où le système immunitaire ne parvient pas à éradiquer les agents pathogènes, comme les infections chroniques (VHB, VIH) et le cancer. Les mécanismes régulant ce phénomène d'épuisement ne sont pas encore totalement compris. Par conséquent, l'étude de ces mécanismes est cruciale pour améliorer les traitements actuels des patients.

Le facteur de transcription NFAT5, qui appartient à la famille des facteurs nucléaires des cellules T activées (NFAT), a été décrit pour la première fois comme un facteur de transcription osmoprotecteur régulant la réponse cellulaire à l'hypertonie dans la médulla du rein. Contrairement aux autres membres de la famille NFAT (NFAT1-4), NFAT5 peut être activé en cas de stress métabolique et régule les gènes essentiels à l'adaptation cellulaire. Plusieurs études ont examiné le rôle de NFAT5 dans la réponse immunitaire et ont associé NFAT5 aux maladies auto-immunes, aux infections chroniques et au développement de tumeurs. Ce projet visait à examiner la régulation de l'expression de NFAT5 dans les cellules T spécifiques des tumeurs et comment NFAT5 favorise l'état d'épuisement des cellules T CD8.

Notre groupe a établi que NFAT5 était surexprimé dans les cellules T CD8 infiltrant les tumeurs humaines et murines ainsi que celles recrutées lors d'une infection chronique chez la souris. Nous avons inactivé (KO) NFAT5 dans les cellules T CD8 spécifiques des tumeurs et avons constaté que les cellules T CD8 KO NFAT5 contrôlaient mieux les tumeurs. Étonnamment, cet effet n'a pas été visible lors de l'infection chronique chez les souris. Pour expliquer cette différence, nous pensons que les mécanismes moléculaires régulant l'épuisement pourraient être différents durant une infection chronique et un cancer, malgré un point commun majeur qui est la chronicité de la stimulation du récepteur des lymphocytes T. Pour caractériser le rôle de NFAT5 en tant que régulateur de l'épuisement des lymphocytes T CD8 spécifiques des tumeurs, nous avons étudié comment le microenvironnement tumoral déclenche l'expression et l'activité de NFAT5. Nous avons constaté que l'expression de NFAT5 était déclenchée par une osmolarité élevée et la stimulation du récepteur des cellules T. Enfin, nous avons découvert que l'hyperosmolarité était nécessaire à l'activité de NFAT5 *in vitro*, ce qui est cohérent avec le fait que NFAT5 n'était actif que dans le microenvironnement tumoral, mais pas pendant une infection chronique. En conclusion, nos données ont établi que NFAT5 est un régulateur de l'épuisement des cellules T CD8 spécifiques de la tumeur.