



UNIL | Université de Lausanne

Faculté de biologie
et de médecine

Soutenance de thèse

Johanna Chiffelle

Master of science in Life sciences and technologies
EPFL - Ecole Polytechnique Fédérale de Lausanne, Suisse

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

sa thèse intitulée :

Etude des profils et de la dynamique des lymphocytes T réactifs aux tumeurs à l'état stable et pendant l'immunothérapie

Directeur·trice de thèse :

Monsieur le Docteur
Alexandre Harari

Cette soutenance aura lieu

**Vendredi 2 juin 2023
à 16h30**

Auditoire Paternot, Bâtiment AGORA, Rue de Bugnon 25A, 1005 Lausanne

L'entrée est publique

Prof. Niko GELDNER
Directeur de l'École Doctorale

17.05.23

Etude des profils et de la dynamique des lymphocytes T réactifs aux tumeurs à l'état stable et pendant l'immunothérapie.

par Johanna Chiffelle

Département d'Oncologie au Centre hospitalier universitaire vaudois (CHUV) et
l'Institut Ludwig pour la recherche sur le cancer, Lausanne

L'immunothérapie a révolutionné le traitement du cancer en réactivant les cellules immunitaires du patient pour qu'elles reconnaissent et attaquent les cellules cancéreuses. Il existe différents types d'immunothérapie, notamment des inhibiteurs de points de contrôle qui stimulent la réponse antitumorale du système immunitaire. Le transfert adoptif de lymphocytes T, cellules clés du système immunitaire capable de détruire directement des cellules infectées, a permis une avancée significative de l'immunothérapie. L'immunothérapie cellulaire adoptive découle de l'observation que la présence de lymphocytes infiltrant la tumeur est associée à une meilleure survie chez les patients atteints de certains types de cancers. Cette méthode consiste à prélever des lymphocytes T de la tumeur du patient et à les multiplier en laboratoire avant de les réinjecter au patient. Cette approche personnalisée est prometteuse et permet d'éviter les effets secondaires souvent associés aux traitements conventionnels tels que la chimiothérapie et la radiothérapie. Chez des patients souffrant d'un mélanome métastatique, traités par thérapie cellulaire, environ la moitié répond positivement au traitement.

Bien que cela représente un espoir pour les patients qui ne répondent pas aux traitements conventionnels, les différences du bénéfice clinique à la thérapie adoptive démontrent que des améliorations sont encore nécessaires. Pour cela, une meilleure compréhension des raisons biologiques sous-jacentes à cette différence de réponse entre patients est essentielle. Plusieurs points importants pour le succès de la thérapie ont déjà été identifiés dans différentes études cliniques. La reconnaissance des cellules tumorales par les lymphocytes T en est un. Cette reconnaissance repose sur la présentation à la surface des cellules cancéreuses de morceaux de protéines appelés antigènes de tumeur, absents des cellules saines. De plus, la capacité des cellules T à survivre chez le patient après réinjection est corrélée avec la réponse clinique. Cependant, aucune étude n'a analysé ces paramètres d'un point de vue global, reliant la reconnaissance tumorale des lymphocytes T à leur état dans la tumeur et dans le produit thérapeutique, ainsi qu'à leur capacité à persister et infiltrer la tumeur après injection au patient.

La vision synergique de chercheurs de l'UNIL, de l'EPFL, de l'Institut Ludwig et finalement du CHUV a permis la création d'un protocole incluant des équipes et un laboratoire hyperspécialisés pour le lancement d'un essai clinique novateur de thérapie adoptive au sein de l'hôpital universitaire de Lausanne. Treize patients atteints d'un cancer de la peau ont pu être traités et six d'entre eux ont répondu positivement à la thérapie. L'état et les dynamiques des lymphocytes T ont pu être analysés à l'aide de technologies de pointe telles que le séquençage du contenu transcriptomique à l'échelle de la cellule unique ainsi que l'identification du récepteur des lymphocytes T. Ce récepteur est une molécule se trouvant à la surface des cellules T et reconnaissant l'antigène du non-soi, ce qui permet d'identifier les cellules tumorales. Au moyen de ce récepteur, qui peut être considéré comme un code-barre unique aux cellules reconnaissant un antigène spécifique, nous avons pu suivre la dynamique des lymphocytes T, de leur présence dans la tumeur, à leur prolifération dans le laboratoire et finalement leur transfert chez le patient. Grâce à cette étude, nous avons pu élucider certains mécanismes sous-jacents à la réponse clinique des patients, ce qui nous permettra de mieux discriminer les patients susceptibles de répondre à la thérapie. Les connaissances acquises nous aideront également à optimiser les protocoles de culture et à générer des produits thérapeutiques de meilleure qualité. Ces avantages combinés devraient se traduire par un plus grand nombre de patients pouvant bénéficier de la thérapie et par une durée de réponse prolongée sur plusieurs années.