



UNIL | Université de Lausanne

Faculté de biologie
et de médecine

Soutenance de thèse

Marìa OCHOA DE OLZA AMAT

Master in Clinical Science Investigation

Universitat de Barcelona

Soutiendra en vue de l'obtention du grade de
Doctorat en médecine et ès sciences (MD-PhD)
de l'Université de Lausanne

sa thèse intitulée :

**Low-Dose Irradiation to revert a T cell non-inflamed
Tumor Microenvironment**

Directeur·trice de thèse :

Prof. George Coukos

Cette soutenance aura lieu

**Mardi 10 octobre 2023
à 14.30**

Auditoire Mathias Mayor, CHUV, BH08, Rue du Bugnon 46, 1011 Lausanne

L'entrée est publique

Prof. John PRIOR
Vice-Directeur de l'Ecole Doctorale

29.09.23

L'irradiation à faible dose pour favoriser l'inflammation du microenvironnement tumoral avec des lymphocytes T

Le cancer est l'une des maladies les plus répandues dans le monde, avec des millions de personnes diagnostiquées chaque année. L'immunothérapie par inhibiteurs des points de contrôle immunitaires est devenue un traitement standard pour le cancer, mais la résistance à la thérapie est fréquente. Cette résistance est en partie due à l'absence de lymphocytes T dans le microenvironnement tumoral. Dans cette thèse on a étudié les effets de l'irradiation à faible dose en combinaison avec l'immunothérapie pour voir si cela pourrait améliorer l'efficacité du traitement. Les résultats de cette étude montrent que l'irradiation à faible dose en combinaison avec certains médicaments qui agissent sur les cellules immunologiques peut aider à contrôler la croissance des tumeurs en induisant une réponse immunitaire contre les cellules cancéreuses. Dans un modèle de souris de cancer de l'ovaire « froid » (avec peu des cellules immunitaires), l'irradiation à faible dose en combinaison avec inhibiteurs des points de contrôle immunitaires (anti-CTLA-4, anti-PD-1), un agoniste de CD40 et cyclophosphamide à faible dose a amélioré le contrôle tumoral et a induit l'afflux de lymphocytes T CD4+ et CD8+ ainsi que de cellules dendritiques. Ces résultats précliniques ont été traduits en un essai clinique de phase 1, où des patients atteints de tumeurs solides "froides" ont été traités avec irradiation à faible dose en combinaison avec anti-PD-1, anti-CTLA-4, aspirine/célécoxib et cyclophosphamide à faible dose. Malgré l'activité clinique a été limitée, on a profité les échantillons pour apprendre sur l'effet de l'irradiation à faible dose sur la tumeur. Les patients répondeurs ont montré une augmentation significative des lymphocytes T CD8 polyfonctionnels après irradiation à faible dose +/- cyclophosphamide. De plus, l'analyse des cellules tumorales a révélé que les patients répondeurs avaient une augmentation d'expression des signatures des voies de réparation de l'ADN, suggérant que les tumeurs présentent un certain niveau d'immunogénicité. En plus, même la présence de 1 ou 2 cellules intraépithéliales PD1+CD8+ par mm², ainsi que des niveaux accrus de lymphocytes T CD8+ épuisés, étaient significatifs pour les tumeurs qui répondait au traitement. Les patients non-répondeurs présentaient des niveaux accrus de lymphocytes T CD8+ MAIT, de cellules NK et de monocytes CD16+. Les cellules dendritiques de type 2, CXCL9/10+ et ISG+ macrophages immunoréactifs étaient absents, ce qui suggère que le microenvironnement tumoral de ces patients était hautement immunosuppresseur. En conclusion, cette étude offre une perspective prometteuse pour l'utilisation de l'irradiation à faible dose en combinaison avec l'immunothérapie pour le traitement du cancer. Les résultats suggèrent que la combinaison de l'irradiation à faible dose avec l'immunothérapie par inhibiteurs des points de contrôle immunitaires pourrait améliorer l'efficacité de l'immunothérapie en patients avec tumeurs « froids », induisant une réponse immunitaire contre les cellules cancéreuses.