



UNIL | Université de Lausanne

Faculté de biologie
et de médecine

Soutenance de thèse

Rémy Pétremand

Master of science Msc in Life sciences and technology
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 :

Développement d'algorithmes pour identifier et caractériser les lymphocytes antitumoraux infiltrant les tumeurs de patient·e·x·s

Directeur·trice de thèse

Prof. Alexandre Harari

Co-directeur·trice de thèse

Prof. Vincent Zoete

Cette soutenance aura lieu

**Vendredi 13 décembre 2024
à 16h30**

Auditoire Paternot, Agora, rue du Bugnon 25A, 1011 Lausanne

L'entrée est publique

Prof. Niko GELDNER
Directeur de l'École Doctorale

28.11.24

Résumé large public

Le cancer est une maladie complexe et diverse qui survient lorsque certaines cellules du corps se développent de manière incontrôlée. Heureusement, notre système immunitaire est capable de repérer et d'éliminer ces cellules anormales, grâce à des cellules appelées lymphocytes T. Ces cellules détectent les cellules cancéreuses à l'aide de récepteurs spécifiques, appelés TCR, et les détruisent. Toutefois, dans certains cas, les cellules parviennent à échapper, formant ainsi des "tumeurs".

Ces dernières années, une nouvelle approche de traitement du cancer, appelée immunothérapie, a été développée pour stimuler le système immunitaire afin de mieux lutter contre la maladie. Une des stratégies comprises dans l'immunothérapie est le transfert adoptif de lymphocytes infiltrant les tumeurs (TIL-ACT), qui consiste à prélever les cellules immunitaires de la tumeur d'un·e patient·e·x, de les multiplier en laboratoire, puis de les réinjecter dans le corps pour renforcer la réponse immunitaire. Bien que cette méthode ait montré de bons résultats, notamment dans le traitement du mélanome (un type de cancer de la peau), elle ne fonctionne pas toujours pour tous les patient·e·x·s.

Au sein du Centre Hospitalier Universitaire Vaudois (CHUV) et de l'Institut Ludwig, Rémy Pétremand, étudiant à la Faculté de biologie et de médecine de l'Université de Lausanne, dans le groupe du Prof. Alexandre Harari, s'est penché sur ces questions pour sa thèse intitulée "Développement d'algorithmes pour identifier et caractériser les lymphocytes antitumoraux infiltrant les tumeurs de patient·e·x·s". Entre autres, cette équipe s'est intéressée à comprendre les raisons pour lesquelles certains patient·e·x·s répondent mieux que d'autres à cette thérapie. En étudiant les données d'un essai clinique impliquant 13 patient·e·x·s atteints de mélanome, l'équipe a découvert que les patient·e·x·s qui répondaient bien au traitement contenaient davantage de lymphocytes capables de reconnaître les tumeurs (dits « antitumoraux ») et de les infiltrer. Après leur infusion, ces cellules se multiplient et infiltrent les tumeurs pour les éliminer. En revanche, chez les patient·e·x·s qui ne répondaient pas au traitement, ces cellules restaient dans le sang sans agir efficacement contre les tumeurs. Ces résultats ont montré l'importance des cellules réactives aux tumeurs et ont mis en lumière la possibilité de les détecter pour mieux les comprendre et les utiliser dans d'autres formes d'immunothérapie.

En s'appuyant sur ces découvertes, l'algorithme TRTPred a été développé comme un outil bio-informatique capable de prédire, parmi les lymphocytes infiltrant les tumeurs, lesquels sont antitumoraux en se basant sur des données génétiques. Cet outil s'est avéré plus performant que les modèles existants et a été testé avec succès sur plusieurs types de cancers, comme le cancer du poumon, de l'estomac, et du sein.

De plus, en collaboration avec l'équipe du Prof. Vincent Zoete, l'équipe a créé un autre outil informatique, MixTRTPred, qui permet de sélectionner des récepteurs TCR spécifiques aux tumeurs pour chaque patient·e·x, en tenant compte de leur efficacité à reconnaître et à attaquer les cellules cancéreuses. L'équipe a montré que ces récepteurs TCR pouvaient ralentir la croissance des tumeurs dans des modèles expérimentaux, ouvrant ainsi la voie à des traitements personnalisés et plus efficaces pour les patient·e·x·s ayant peu de cellules immunitaires prêtes à combattre le cancer.

En conclusion, cette thèse apporte de nouvelles perspectives pour améliorer les traitements contre le cancer, en particulier en affinant les protocoles d'immunothérapie. À l'avenir, il pourrait devenir possible d'identifier les cellules immunitaires les plus efficaces pour chaque patient·e·x, permettant ainsi de développer des thérapies sur mesure. Cela pourrait également offrir une nouvelle méthode pour surveiller la progression du cancer et la réponse aux traitements de manière moins invasive.