DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **08 décembre 2021**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Madame DENIS Morgane**

Titre de la thèse : *« Etude des mécanismes de résistance aux inhibiteurs de points de contrôle immunitaire ciblant l'axe PD-1/PD-L1 à l'aide de modèles précliniques »*

Résumé

Suite à la découverte des inhibiteurs de points de contrôle immunitaire (ICI) de type PD-1/PD-L1 (Programmed Cell Death 1/ Programmed Cell Death Ligand 1), l'essor de nouvelles thérapies ciblant ces liaisons a complètement changé le paradigme existant : la thérapie ne détruit plus la cellule tumorale directement, elle réactive les cellules immunitaires pour leur permettre de détruire la cellule tumorale. Ces anticorps monoclonaux ont révolutionné la prise en charge des patients atteints de cancer. Cependant, tous les patients ne répondent pas à ces thérapies. Deux types de résistance émergent, innée et acquise, et les mécanismes impliqués sont peu connus. Si l'étude des mécanismes liés à la résistance innée est plus simple grâce à l'existence de modèle tumoraux *in vivo* mimant cette réponse, l'étude des mécanismes liés à la résistance acquise reste un challenge. De ce constat, nous avons développé une stratégie pour créer des modèles tumoraux *in vivo* contractant une résistance acquise aux ICIs de type anti-PD-1 ou/et anti-PD-L1. Nous avons étudié en profondeur, à l'aide d'un panel d'immunophénotypage et d'un séquençage de l'ARN, cinq modèles différents : MC38 (cancer colorectal), MB49 et MBT2 (cancer de la vessie), TyrNras (mélanome) et RENCA (cancer rénal). Nos résultats nous ont permis d'identifier des populations immunitaires immunosuppressives prenant place dans le microenvironnement de manière modèle dépendant. La combinaison de thérapie ciblant ces cellules spécifiquement avec l'anti-PD-1 ou l'anti-PD-L1 a permis un retour à un phénotype sensible. Également, à l'aide de ces modèles nous avons identifié un gène la *SERPINF1* fonctionnellement impliqué dans le soutien de la résistance à l'anti-PD-1 dans le modèle MC38. Le mécanisme sous-jacent semble être lié à la production excessive d'acide gras libre dans le microenvironnement tumoral. Les premiers résultats indiquent un basculement des lymphocytes T CD8+, préalablement activés par la thérapie anti-PD-1, vers un état inactif. Combiner une thérapie ciblant la production d'acide gras avec l'anti-PD-1 permet de contrer la résistance. Toutes ces

données apportent de nouvelles pistes thérapeutiques pour les patients souffrant d'un cancer résistant aux ICIs. Elles identifient également un potentiel biomarqueurs de la résistance acquise chez l'homme et une piste pour comprendre l'un des mécanismes que les cellules tumorales mettent en place pour se développer malgré la thérapie.

Mots clés: Inhibiteurs de points de contrôle, PD-1/PD-L1, Résistance, Modèles syngéniques