

DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **13 juin 2024**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Madame BAULU Estelle**

Titre de la thèse : « *Identification et validation d'épitopes tumoraux non-conventionnels issus d'un contrôle alternatif de la traduction d'oncogènes* »

Résumé



L'avènement des immunothérapies a permis de révolutionner la prise en charge des cancers. Parmi ces approches, certaines ciblent les lymphocytes T CD8⁺ du patient. Leur rôle clé dans la réponse immunitaire antitumorale est médié par la reconnaissance d'une cible spécifique, appelée épitope, exprimée à la surface des cellules cancéreuses. De nombreuses classes d'épitopes ont été identifiées et sont actuellement ciblées en clinique par ces approches d'immunothérapie. Cependant, peu d'entre eux ont une expression exclusivement tumorale et sont partagés entre les patients et les différents types tumoraux, nécessitant l'identification de nouvelles familles d'épitopes. Ce projet de thèse s'intéresse à une nouvelle classe d'épitopes tumoraux, dérivée d'un contrôle alternatif de la traduction d'oncogènes. En effet dans un contexte tumoral, il a été montré que le processus de traduction était dérégulé. Cette dérégulation s'accompagne d'une diminution globale de la fidélité de traduction ainsi que d'une augmentation spécifique de la traduction IRES-dépendante de nombreux oncogènes. Nous avons fait l'hypothèse que ces défauts de traduction pouvaient aboutir à la synthèse d'épitopes tumoraux partagés, pouvant être reconnus par le système immunitaire. Les résultats de ces travaux de thèse ont permis de mettre en place un modèle *in silico* de prédiction d'épitopes tumoraux dérivés de défauts de traduction. Nous avons pu identifier, pour l'oncogène *c-MYC*, un épitope présenté spécifiquement à la surface des cellules tumorales, dérivé d'un décalage du cadre de lecture lors de la traduction de cet oncogène. Nous avons ensuite validé l'immunogénicité de cet épitope ainsi que l'activité cytotoxique de cellules T CD8⁺ spécifiques de cet épitope contre des cellules tumorales exprimant de façon endogène la cible. Enfin, nous avons démontré qu'il était possible de cibler cet épitope en développant une approche thérapeutique utilisant des cellules T modifiées génétiquement pour exprimer un TCR transgénique (cellules TCR-T) spécifique de cet épitope. La fonctionnalité et l'activité cytotoxique de ces cellules TCR-T spécifiques ont été validées *in vitro* et *in vivo*. L'ensemble de ces travaux de thèse montrent l'intérêt thérapeutique de cette nouvelle classe d'épitopes tumoraux partagés dérivés d'un contrôle alternatif de la traduction d'oncogènes.

Mot clés : néoépitope, anomalie de traduction, immunothérapie, thérapie cellulaire.