

DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **25 novembre 2024**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Madame Célia GARDET**

Titre de la thèse : Développement et optimisation d'une thérapie cellulaire TCR-T ciblant les Rétrovirus Endogènes Humains (HERV)

Résumé



Les lymphocytes T sont des acteurs majeurs de la réponse immunitaire anti-tumorale. Plusieurs immunothérapies cellulaires tirent profit de leur capacité de reconnaissance d'un antigène et de leur activité cytotoxique pour éliminer les cellules cancéreuses. Récemment, les cellules T génétiquement modifiées pour exprimer un récepteur des cellules T transgénique (cellules TCR-T) ont démontré une activité cytotoxique contre les tumeurs solides en clinique. Ces cellules TCR-T peuvent cibler une large gamme d'antigènes avec une sensibilité supérieure aux autres produits de thérapie cellulaire et ainsi médier une forte réponse anti-tumorale. Les rétrovirus endogènes humains (HERV) représentent 8% de notre génome et sont les résidus d'anciennes infections rétrovirales. Notre équipe a identifié des épitopes dérivés des HERV surexprimés et partagés dans les cancers du sein et de l'ovaire. Ces travaux ont également démontré la capacité de ces épitopes à générer une réponse de lymphocytes T spécifiques et cytotoxiques envers les cellules tumorales exprimant ces épitopes. L'objectif de ce projet de thèse est de développer et optimiser une thérapie cellulaire TCR-T spécifique des HERV. Nous avons donc généré des cellules TCR-T spécifiques de deux épitopes dérivés des HERV, caractérisé leur spécificité et démontré leur absence de toxicité. In vitro et in vivo, les cellules TCR-T ont également présenté une activité anti-tumorale mais suboptimale. Nous avons donc mis au point de nouvelles constructions TCR ainsi qu'une méthode d'insertion ciblée du TCR dans la cellule T. Parmi ces nouvelles stratégies, l'insertion ciblée a démontré une transduction plus homogène et une expression plus stable du transgène au cours du temps, ainsi qu'une amélioration de l'activité cytotoxique. L'ensemble de ces travaux de thèse présente ainsi le potentiel d'une thérapie TCR-T ciblant les HERV en oncologie.

Mots-clés : TCR,Rétrovirus endogènes humains,Immunothérapie,Thérapie cellulaire