DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **15 octobre 2021**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Monsieur ALCAZER Vincent**

Titre de la thèse : *« Caractérisation de populations cellulaires normales et tumorales et définition d'épitopes partagés à partir des Rétrovirus Endogènes Humains (HERVs) »*

Résumé

Les rétrovirus endogènes humains (HERVs) représentent 8% de notre génome. Réprimés par des mécanismes épigénétiques dans les cellules normales, différentes situations peuvent mener à leur dérépression comme dans les maladies auto-immunes ou le cancer. Les HERVs sont impliqués dans de nombreuses fonctions physiologiques ou pathologiques via leur activité de régulation génique, l'exaptation de fonctions virales ou encore la modulation immunitaire induite par leurs intermédiaires nucléotidiques ou protéiques. Du fait de ce profil d'expression particulier et de leur origine virale, les protéines dérivées des HERVs pourraient fournir de très bonnes cibles immunothérapeutiques en oncologie. Il n'existe cependant à ce jour pas de méthode pour identifier les cibles les plus pertinentes dans un cancer donné. Par ailleurs, le profil d'expression des HERVs et leur impact immunitaire n'a à ce jour jamais été étudié de façon exhaustive dans certaines pathologies comme la leucémie aiguë myéloïde (LAM).

Cette thèse fait le point sur les techniques d'identification d'épitopes lymphocytaires T CD8+ dérivés de HERVs, ainsi que sur l'utilisation du rétrotranscriptome HERVs via une quantification bioinformatique sensible pour caractériser des populations cellulaires. Après plusieurs revues sur les approches immunothérapeutiques actuelles basées sur les lymphocytes T en oncologie, nous situons les épitopes dérivés des HERVs comme alternative prometteuse aux néoépitopes classiques issus de mutations géniques. Dans le premier article, nous proposons une méthode permettant de définir les meilleurs épitopes T $CD8^+$ à partir de la base pancancer du TCGA. Basée sur une approche d'apprentissage automatique permettant de détecter les HERVs associés à une réponse cytotoxique au sein des HERVs surexprimés par un cancer donné et non exprimés par le tissu sain, notre méthode permet de réduire d'environ 90% le nombre d'épitopes candidats à tester. Nous montrons ensuite dans un second temps qu'une sélection d'épitopes partagés sélectionnés via cette méthode peut induire une réponse lymphocytaire T $CD8^+$ spécifique et fonctionnelle chez les donneurs sains, avec une activité cytotoxique contre des lignées cellulaires de cancer du sein triple-négatif *in vitro*.

Dans le second article, nous utilisons une méthode récente de quantification sensible de l'ensemble des séquences HERVs du génome humain pour montrer que le rétrotranscriptome HERV permet de caractériser des populations cellulaires normales et leucémiques. Nous montrons qu'une telle approche peut être utilisée pour établir une signature de cellules souches leucémiques basée sur l'expression de 25-HERVs. Nous utilisons ensuite cette quantification au sein de 4 cohortes indépendantes de patients présentant une LAM au diagnostic pour définir de nouveaux sous-types de LAM via une approche de classification non-supervisée. Enfin, nous montrons que des épitopes T $CD8^+$ peuvent être définis parmi des HERVs exprimés de

façon spécifique dans la LAM, et que des réponses T $CD8^+$ spécifiques de ces épitopes peuvent être identifiées parmi les lymphocytes infiltrant la moelle osseuse de patients au diagnostic.

Dans l'ensemble, ces résultats fournissent le rationnel et la méthodologie pour l'utilisation d'épitopes dérivés de HERVs comme cibles immunothérapeutiques ainsi que du rétrotranscriptome HERV pour la caractérisation de populations cellulaires et la mise au point de signatures transcriptomiques.