



Université Claude Bernard



Lyon 1

DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **24 octobre 2022**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Monsieur BENBOUBKER Valentin**

Titre de la thèse : « *Rôle de la plasticité tumorale dans l'échappement au système immunitaire et la résistance à l'immunothérapie dans le mélanome* »



Résumé

Le mélanome est le cancer de la peau le plus agressif. La prise en charge des patients atteints de mélanome métastatique a été améliorée grâce à l'essor de stratégies d'immunothérapie ciblant les points de contrôle du système immunitaire (ICI). Si des réponses durables sont observées chez une partie des patients, près de 60% des patients sont encore résistants aux ICI, tels que les anti-PD1. Si l'efficacité des immunothérapies dans le mélanome métastatique repose bien entendu sur la composition du microenvironnement immunitaire, il apparaît que des mécanismes intrinsèques aux cellules cancéreuses joueraient également un rôle clé dans l'échappement et la résistance immunitaire, mais les interactions complexes entre ces différentes populations cellulaires restent à mieux caractériser. Dans ce contexte, l'expression du facteur de transcription inducteur d'EMT ZEB1, est fréquemment réactivée dans le mélanome, où elle soutient la plasticité des cellules de mélanome et la résistance aux thérapies ciblées. Nous démontrons à présent qu'une forte expression de ZEB1 dans les cellules tumorales modifie la composition et la fonction du microenvironnement immunitaire dans le mélanome. L'analyse spatiale de l'infiltrat immunitaire dans des cohortes d'échantillons de mélanomes humains a ainsi révélé une corrélation entre une forte expression de ZEB1 par les cellules tumorales et une diminution de l'infiltration par les lymphocytes T CD8⁺ ainsi qu'une augmentation des macrophages (TAM) pro-tumoraux de type M2. De plus, des expériences de gain ou de perte de fonction dans des modèles murins de mélanome ont confirmé que ZEB1 entrave le recrutement des lymphocytes T CD8⁺ et favorise la polarisation des TAM de type M2, via une régulation directe de la production de chimiokines et cytokines. L'expression de ZEB1 dans les cellules tumorales entraîne ainsi une évasion immunitaire de la tumeur et une résistance au blocage des points de contrôle immunitaire *in vivo*. Si l'expression de ZEB1 seule ne suffit pas à prédire la réponse aux ICI dans les cohortes de patients traités par ICI, la perte d'expression de SOX10, associée à la dédifférenciation tumorale, est en revanche associée à la résistance aux ICI. De plus, nous identifions une population de TAM de type M1 exprimant PD-L1 comme un biomarqueur prédictif de la réponse à l'immunothérapie et proposons donc d'intégrer les informations spatiales de l'infiltrat immunitaire avec un score de plasticité tumorale afin de mieux prédire la réponse aux ICI. Enfin, le ciblage de ZEB1 améliore l'efficacité de l'immunothérapie anti-PD-1 *in vivo*, ce qui laisse entrevoir une nouvelle cible thérapeutique dans le mélanome métastatique.

Mot-clés : Mélanome, ZEB1, Plasticité phénotypique, Microenvironnement immunitaire, Échappement immunitaire, Résistance à l'immunothérapie, Biomarqueur prédictif.