



Université Claude Bernard



DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **22 juin 2023**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Madame GOBBINI Elisa**

Titre de la thèse : « *Impact de l'organisation spatiale des cellules dendritiques sur la réponse à l'immunothérapie* »

Résumé



Les cellules dendritiques (DC) représentent des cibles prometteuses pour les immunothérapies anticancéreuses en raison de leur rôle central dans l'initiation et le contrôle des réponses immunitaires. Différents sous-populations de DC existent: les DC plasmacytoïdes (pDC), les DC conventionnelles (cDC) appelées cDC1 et cDC2, DC3, ainsi que les cellules de Langerhans épithéliales (LC). Plusieurs études ont déjà identifié les populations de DC associées aux tumeurs chez l'homme (TA-DC) par immunohistochimie ou FACS en utilisant un nombre limité de marqueurs. Cependant, l'organisation spatiale des nombreux sous-types de DC et leurs fonctions spécifiques dans les réponses immunitaires restent à définir. Ici, nous avons utilisé un panel en immunofluorescence pour décrire l'organisation spatiale des DC dans trois cohortes distinctes de patients comprenant des mélanomes, des cancers du sein et des cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC) (N= 241 patients). Nous avons développé un pipeline bioinformatique pour décrire l'organisation spatiale des sous-populations des DC ainsi que des cellules T CD8 et nous avons utilisé la technologie Digital Spatial Profiling (DSP) pour décrire le microenvironnement entourant les DC infiltrant la tumeur.

Nous avons montré pour la première fois les cDC1 infiltrant la tumeur par une approche *in situ* et nous avons démontré que les pDC sont le sous-ensemble de DC le plus abondant chez les patients atteints de TNBC et de mélanome. Ils représentaient environ 70 % de toutes les DC associées à la tumeur, suivies par les cDC1 et les DC matures, représentant environ 15 % des cellules chacune. À l'inverse, les pDC semblent rares dans les CBNPC. En outre, nous avons démontré que tous les sous-groupes de DC, à l'exception des LC et des cDC2, sont exclusivement localisés dans le stroma. Plus important encore, nous avons découvert que le contact étroit entre les LT CD8 et les cDC1 ainsi que l'organisation des DC en agrégats enrichis en pDC sont liées aux réponses à l'immunothérapie chez les patients atteints de mélanome. Grâce à la technologie DSP, nous avons observé que les agrégats de pDC semblaient être associés à des lymphocytes T ayant un phénotype activé/épuisé, qui pourraient être réactivés par l'immunothérapie. Inversement, les agrégats enrichis en cDC1 expriment un niveau élevé des récepteurs co-stimulateurs CD80 et OX40L par rapport aux autres agrégats, ce qui souligne la grande capacité de présentation d'antigènes de ce sous-groupe de DC. L'ensemble de nos résultats suggère

que l'organisation spatiale des sous-groupes des DC dans la tumeur joue un rôle dans la réponse cytotoxique contre le cancer et la réponse à l'immunothérapie dans différentes histologies, revisitant ainsi l'approche traditionnelle de l'étude des DCs dans le cancer.