



## AVIS DE SOUTENANCE

Mme Clémence DEMERLE présente ses travaux en soutenance le :  
**11 mai 2023 à 13h00**

à l'adresse suivante :

**Salle Bibliothèque  
CRCM**  
\*\*\*\*\*  
27 boulevard Leï Roure  
**13273 MARSEILLE Cedex 09**

en vue de l'obtention du diplôme :

**Doctorat en Biologie-Santé – Spécialité Immunologie**

La soutenance est publique.

Titre des travaux : HVEM : UNE NOUVELLE CIBLE PROMETTEUSE D' IMMUNOTHERAPIE ANTI-CANCEREUSE

Ecole doctorale : Sciences de la vie et de la santé (62)

Unité de recherche : Centre de Recherche en cancérologie de Marseille

Directeur : M. DANIEL OLIVE, PROFESSEUR DES UNIV - PRATICIEN HOSP.

### Membres du jury

Nom	Qualité	Etablissement	Rôle
M. JEAN-LOUIS MEGE	PROFESSEUR DES UNIV - PRATICIEN HOSP.	UNIVERSITE D'AIX-MARSEILLE	Président du jury
Mme FANNY MONNEAUX	PROFESSEUR DES UNIV - PRATICIEN HOSP.	UNIVERSITE STRASBOURG	Rapporteuse du jury
M. ERIC TARTOUR	PROFESSEUR DES UNIV - PRATICIEN HOSP.	UNIVERSITE PARIS 5	Rapporteur du jury
Mme KARIN TARTE	PROFESSEUR DES UNIV - PRATICIEN HOSP.	UNIVERSITE RENNES 1	Membre du jury
M. DANIEL OLIVE	PROFESSEUR DES UNIV - PRATICIEN HOSP.	UNIVERSITE D'AIX-MARSEILLE	Directeur

Le Doyen

Georges LEONETTI

# Résumé

Ces dernières années, l'essor des immunothérapies a transformé la prise en charge des patients atteints de cancers avancés. Les stratégies actuelles visant PD-1/PD-L1 ou CTLA-4 permettent d'induire une rémission prolongée chez environ 20-30% des patients. L'amélioration des immunothérapies existantes, la recherche de biomarqueurs, et le développement d'autres stratégies innovantes sont des pistes prometteuses pour augmenter le taux de réponse des patients sous immunothérapies. Parmi les molécules impliquées dans l'immuno-évasion tumorale, le récepteur inhibiteur BTLA et son ligand HVEM sont des cibles prometteuses pour de nouvelles immunothérapies. Avec un anticorps anti-HVEM bloquant son interaction avec BTLA nous avons montré une augmentation de la réponse immune dans deux modèles *in vitro* de cancers humains exprimant HVEM, et dans un modèle murin pré-clinique. En outre, L'effet de l'anti-HVEM peut être maximisé *in vitro* en le combinant avec un anti-PD-L1. Dans le modèle murin, l'anti-HVEM ralentit la croissance tumorale, avec dans 20% des cas une éradication de la tumeur. Celle-ci s'accompagne alors de modifications phénotypiques des lymphocytes T en faveur d'une mémoire immunologique. Afin de mieux caractériser l'expression d'HVEM au sein du micro-environnement tumoral, nous avons analysé des biopsies humaines de cancer du poumon par cytométrie de masse. HVEM est fortement exprimé par de nombreuses populations immunes mais aussi stromales, et BTLA est exprimé par des sous-populations T CD4 et T régulatrices, qui co-expriment d'autres récepteurs inhibiteurs. Ensemble, ces données confirment l'intérêt de cibler HVEM comme nouvelle stratégie d'immunothérapie anticancéreuse.

Mots clés : Cancer, Immunothérapie, Cosignalisation, HVEM, Modèle murin

# Abstract

Recently, immunotherapies revolutionized the management of patients with advanced cancers. Current strategies targeting PD-1/PD-L1 or CTLA-4 are able to induce prolonged remission in approximately 20-30% of patients. The improvement of existing immunotherapies, the search for biomarkers, and the development of other innovative strategies are promising approaches to increase the response rate of patients receiving immunotherapies. Among the molecules involved in tumoral immuno-evasion, the inhibitory receptor BTLA and its ligand HVEM are promising targets for new immunotherapies. With an anti-HVEM antibody blocking its interaction with BTLA, we showed an increase of the immune response in two *in vitro* models of human cancers expressing HVEM, as well as in a pre-clinical mouse model. Furthermore, the effect of anti-HVEM can be maximized *in vitro* by combining it with an anti-PD-L1. In mice, anti-HVEM slows down tumor growth and may eradicate the tumor, which is associated with a memory T cell phenotype. To better characterize HVEM expression in the tumor microenvironment, we deeply analyzed human lung cancer biopsies by mass cytometry. HVEM is highly expressed by many immune cells but also stromal populations, and BTLA is specifically expressed by CD4 and regulatory T subpopulations, which co-express other inhibitory receptors. Taken together, these data provide a strong rationale for targeting HVEM as a novel cancer immunotherapy strategy.

Keywords : Cancer, Immunotherapy, Cosignaling, HVEM, Mouse model