Graduate Research School / université de BORDEAUX

Avis de soutenance

Madame Julia ROSSI

Biologie du cancer

Soutiendra publiquement ses travaux de thèse intitulés

Ingénierie ciblée de la niche tumorale par vecteurs lentiviraux pour améliorer l'efficacité des cellules CAR T dans le cancer du pancréas.

dirigés par Madame Sandrine DABERNAT

Soutenance prévue le ***jeudi 10 septembre 2026*** à 14h00
Lieu : Bâtiment BBS, Site Carreire 2 rue du Dr Hoffmann Martinot 33076 Bordeaux
Salle : Amphithéâtre BBS

Composition du jury :

Mme Sandrine DABERNAT	Université de Bordeaux	Directrice de thèse
Mme Melita IRVING	University of Lausanne, Suisse	Rapporteure
M. Jacob GIEHM MIKKELSEN	University of Aarhus C, Denmark	Rapporteur
Mme Alice CARRIER	Université de Marseille	Examinatrice
M. Nicolas LARMONIER	Université de Bordeaux	Examinateur

Mots-clés : thérapie génique, cancer du pancréas, vecteurs lentiviraux, cellules CAR T, pseudotypage viral

Résumé :
L'adénocarcinome canalaire pancréatique (PDAC) demeure l'une des tumeurs solides les plus létales, avec des options thérapeutiques limitées et un pronostic défavorable. Bien que les immunothérapies aient transformé la prise en charge de plusieurs cancers, leur efficacité dans le PDAC reste limitée. Parmi ces approches, le transfert adoptif de cellules exprimant un récepteur antigénique chimérique, ou cellules CAR T, présente un fort potentiel cytotoxique. Cependant, son application au PDAC est limitée par une infiltration tumorale insuffisante, des barrières stromales denses et un microenvironnement tumoral immunosuppresseur. Cette thèse explore l'ingénierie ciblée de la niche tumorale par vecteurs lentiviraux comme stratégie pour remodeler localement le microenvironnement du PDAC et améliorer l'efficacité des cellules CAR T. Puisqu'il n'est pas possible de transduire l'ensemble des cellules tumorales, l'approche proposée repose sur la délivrance sélective de gènes à une fraction de cellules tumorales exprimant des antigènes cibles, afin de les convertir en sources locales de signaux diffusibles immunomodulateurs et capables de remodeler le stroma. Pour permettre une délivrance restreinte à la tumeur, des vecteurs lentiviraux ont été conçus avec des glycoprotéines virales modifiées afin de reconnaître des antigènes de surface associés aux cellules tumorales. Une analyse comparative de différentes plateformes de pseudotypage a permis d'identifier les glycoprotéines dérivées du virus Sindbis comme un système robuste et polyvalent pour la transduction lentivirale antigène-dépendante de cellules de tumeurs solides. Cette plateforme de délivrance ciblée sera utilisée pour exprimer des transgènes thérapeutiques conçus pour remodeler localement la niche tumorale, notamment des chimiokines afin de favoriser l'attraction des cellules immunitaires, ainsi que la décorine afin de moduler le compartiment stromal et de faciliter l'accès à la tumeur des cellules T cytotoxiques endogènes ou transférées de manière adoptive, incluant les cellules CAR T. Dans son ensemble, ce travail soutient le concept selon lequel les vecteurs lentiviraux ciblés peuvent être utilisés comme plateformes d'ingénierie locale du microenvironnement tumoral. Cette approche pourrait constituer une stratégie complémentaire pour surmonter les principales barrières limitant l'efficacité des cellules CAR T dans le PDAC et d'autres tumeurs solides.