

THESE DE DOCTORAT

NANTES UNIVERSITE

ECOLE DOCTORALE N° 605

Biologie-Santé

Spécialité : Immunologie

Par

Morgane CHAUVET

Engagement des lymphocytes T V γ 9V δ 2 épuisés pour l'immunothérapie du cancer

Caractérisation moléculaire, fonctionnelle, transcriptomique et métabolique.

Thèse présentée et soutenue à Nantes, le 12 mars 2025

Unité de recherche : Equipe 12, CRCI²NA, INSERM UMR 1307

Rapporteurs avant soutenance :

Myriam Capone CR – Université de Bordeaux
Camille Laurent DR – Université de Toulouse

Composition du Jury :

Examineurs :	Patrick Chames	DR – Aix Marseille Université
	Xavier Saulquin	PU – Nantes Université
	Myriam Capone	CR – Université de Bordeaux
	Camille Laurent	DR – Université de Toulouse
Dir. de thèse :	Emmanuel Scotet	DR – Nantes Université
Co-dir. de thèse :	Dorothee Bourges	Chercheur - Sanofi

Titre : Engagement des lymphocytes T V γ 9V δ 2 épuisés pour l'immunothérapie du cancer : caractérisation moléculaire, fonctionnelle, transcriptomique et métabolique.

Mots clés : lymphocyte T V γ 9V δ 2, épuisement, cancer, immunothérapies, modèle *in vitro*.

Résumé : Les lymphocytes T V γ 9V δ 2 humains présentent des propriétés antitumorales diverses et puissantes, déclenchées par une activation TCR-dépendante, ainsi qu'une non -allo-réactivité. Leur rôle à jouer dans les cancers font d'eux une cible à fort intérêt pour des immunothérapies innovantes. Recruter spécifiquement cette sous-population de lymphocytes T pourrait notamment permettre d'éviter des effets secondaires créés par une trop forte toxicité auprès de la tumeur. C'est ce que cherchent à faire par exemple des anticorps bispécifiques tels que des T cell engagers, favorisant le recrutement, l'infiltration et l'activation des effecteurs dans la tumeur par formation d'une synapse immunologique active menant à la lyse de la cellule cible.

Cependant, l'efficacité de ce type d'immunothérapies se voit fortement affaiblie dans le microenvironnement tumoral à cause de mécanismes d'échappement immunitaire créant un épuisement cellulaire des cellules effectrices. Si l'épuisement des lymphocytes T a été caractérisé dans des modèles d'ablation de tumeur chez des patients ou dans des modèles murins, il existe peu de modèles *in vitro* résumant le profil épuisé des cellules, et encore moins des LT V γ 9V δ 2.

L'objectif de ce projet est de développer un modèle d'épuisement de LT V γ 9V δ 2 *in vitro* dans le but d'étudier la réversibilité de leur état à l'aide d'immunothérapies innovantes telles que des T cell engagers.

Title : Targeting exhausted V γ 9V δ 2 T cells for cancer immunotherapy : molecular, functional, transcriptomic and metabolic characterization.

Keywords : V γ 9V δ 2 T cell, exhaustion, cancer, immunotherapies, *in vitro* model.

Abstract : Human V γ 9V δ 2 T cells exhibit diverse and potent antitumor properties, triggered by TCR-dependent activation, as well as non-alloreactivity. Their role in cancers makes them a highly interesting target for innovative immunotherapies. Specifically recruiting this subpopulation of T lymphocytes could notably help avoid side effects created by excessive toxicity to the tumor. This is what bispecific antibodies such as T cell engagers seek to do, for example, by promoting the recruitment, infiltration and activation of effectors in the tumor by forming an active immunological synapse leading to lysis of the target cell.

However, the efficacy of this type of immunotherapy is greatly weakened in the tumor microenvironment due to immune escape mechanisms creating cellular exhaustion of effector cells. While T cell exhaustion has been well characterized in tumor ablation models in patients or in mouse models, there are few *in vitro* models summarizing the exhausted profile of T cells, and even fewer of V γ 9V δ 2 T cells. The objective of this project is to develop an *in vitro* V γ 9V δ 2 T cell exhaustion model in order to study the reversibility of their state using innovative immunotherapies such as T cell engagers.