

DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **05 décembre 2024**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Madame Justine CINIER**

Titre de la thèse : Importance et potentiel thérapeutique d'un nouveau couple récepteur-ligand dans l'inhibition des lymphocytes T CD8 par les lymphocytes T régulateurs dans les tumeurs

Résumé



La présence de lymphocytes T (LT) CD8 dans le microenvironnement tumoral (TME) corrèle avec un bon pronostic dans de nombreux types de cancers solides. En périphérie, les LT régulateurs (Treg) jouent un rôle majeur dans le maintien d'une homéostasie immunitaire et empêchent le développement de pathologies auto-immunes. Néanmoins, dans le TME, les Treg (TA-Treg) ont un impact pronostic défavorable en inhibant la réponse immunitaire antitumorale. Sur le plan thérapeutique, il est indispensable d'éliminer ces TA-Treg ou leur fonction pour restaurer une réponse immunitaire antitumorale efficace. Pour cela, il reste important d'identifier des molécules membranaires permettant le ciblage sélectif de ces TA-Treg sans affecter les Treg périphériques pour éviter toute réaction auto-immune. L'analyse de données publiques de scRNA-seq comparant les LT (Treg, CD8, CD4) de tumeur, tissu sain et sang, a permis d'identifier l'expression sélective de CD177 par une population de TA-Treg dans plusieurs tumeurs solides. Si cette glycoprotéine est impliquée dans l'extravasation et la survie des neutrophiles, son rôle sur les Treg n'a été que peu décrit hormis dans quelques études confirmant l'expression de CD177 sur les TA-Treg dans plusieurs types tumoraux et montrant un effet

suppresseur de ces TA-Treg CD177+ dans des cocultures avec des LT CD4 naïfs. Néanmoins, la caractérisation phénotypique et fonctionnelle de ces Treg reste peu explorée. CD177 interagit avec PECAM-1 qui est impliqué dans la transmigration des LT par interaction homophile des domaines extracellulaires distaux immunoglobuline-like (IgD1/D2) avec les cellules endothéliales. De plus, il a été décrit que l'interaction avec le IgD6 extracellulaire de PECAM-1, zone de liaison de CD177, transmet un signal négatif via les motifs intracellulaires inhibiteurs (ITIM) et le recrutement de SHP2 qui bloque la signalisation TCR et la prolifération des LT. La réanalyse de données publiques de scRNA-seq de LT intra-tumoraux montre la restriction de l'expression de PECAM1 à des clusters de LT CD8 effecteurs mémoires suggérant qu'ils pourraient être la cible de la fonction immunosuppressive des Treg CD177+ dans le TME. Ainsi, dans l'objectif d'identifier un mécanisme de suppression des Treg spécifique des LT CD8 effecteurs dans l'environnement tumoral il est important de caractériser de manière approfondie ces TA-Treg CD177+ et d'identifier leurs interactions avec les LT CD8 PECAM-1+ dans le TME et leur impact sur la fonction de ces LT CD8. Ce travail de thèse a permis de démontrer, dans plusieurs types tumoraux, que CD177 identifie une population de Treg spécifiques de la tumeur, avec un phénotype activé. PECAM-1, la cible de CD177, est exprimé dans le TME par des LT CD8 effecteurs polyfonctionnels (GzmK, IFN γ , TNF α), à forte capacité de prolifération. In situ sur coupe de tumeurs, des analyses de multi-immunofluorescence ont montré la colocalisation des Treg CD177+ et des LT CD8 PECAM-1+ au niveau du stroma tumoral, suggérant un lien entre ces deux populations. Par ailleurs, l'engagement de PECAM-1 IgD6, domaine de liaison de CD177, réduit l'activation et les fonctions des LT CD8 PECAM-1+ induites par le signal TCR en diminuant pZAP-70 et la sécrétion d'IFN γ . Enfin, des premiers résultats sur tumeur ont montré que la culture de LT CD8 avec des TA-Treg CD177+ diminue la prolifération et la sécrétion d'IFN γ par les LT CD8 PECAM-1+ et l'ajout d'un anti-CD177 permet de lever en partie cette inhibition, suggérant le rôle de l'axe [CD177/PECAM-1] dans l'inhibition des LT CD8 PECAM-1+ par les TA-Treg CD177+. L'interaction [CD177/PECAM-1] représente la première mise en évidence d'un couple récepteur/ligand membranaire impliqué dans l'inhibition sélective des LT CD8 effecteurs par les TA-Treg dans le TME et CD177 apparaît comme une cible prometteuse pour lever spécifiquement la suppression médiée par les Treg dans le TME sans altérer ceux de la périphérie.

Mots-clés :

lymphocytes T régulateurs, lymphocytes T CD8 intratumoraux, immunosuppression, interactions récepteur-ligand membranaire, cancer