

THESE DE DOCTORAT DE

NANTES UNIVERSITE

ECOLE DOCTORALE N° 605

Biologie-Santé

Spécialité : Immunologie

Par

Amandine DUPUY

Caractérisation des vésicules extracellulaires de lymphocytes B régulateurs et de leurs mécanismes de modulation des lymphocytes T associés à la tolérance

Thèse présentée et soutenue à Nantes, le 03.02.2025

Unité de recherche : CR2TI U1064

Rapporteurs avant soutenance :

Antoine DURRBACH Professeur des Universités – Praticien Hospitalier, U1186 – INTIM, Université Paris Saclay
Jean-David BOUAZIZ Professeur des Universités – Praticien Hospitalier, U976 – HIPI-Lab, Université Paris Cité

Composition du Jury :

Président :

Prénom Nom

Fonction et établissement d'exercice (8)(à préciser après la soutenance)

Examineurs :

Antoine DURRBACH Professeur des Universités – Praticien Hospitalier, U1186 – INTIM, Université Paris Saclay
Jean-David BOUAZIZ Professeur des Universités – Praticien Hospitalier, U976 – HIPI-Lab, Université Paris Cité
Florence GAZEAU Directrice de Recherche, U8175 – NABI, Université Paris Cité
Steffi BOSCH Ingénieure de Recherche, USC1183 – IECM, Oniris VetAgroBio Nantes

Directrice de thèse :

Sophie BROUARD Directrice de Recherche, CR2TI – U1064, Nantes Université

Co-encadrant de thèse :

Hoa Lê MAI Ingénieur Hospitalier, CR2TI – U1064, CHU de Nantes

Titre : Caractérisation des vésicules extracellulaires de lymphocytes B régulateurs et de leurs mécanismes de modulation des lymphocytes T associés à la tolérance

Mots clés : Lymphocytes B régulateurs, Vésicules Extracellulaires, Tolérance, Transplantation

Résumé : Des intuitions de P. Ehrlich jusqu'aux travaux fondateurs de P. Medawar au XXe siècle, cent ans de recherches ont peu à peu révélé la capacité du système immunitaire à distinguer le soi du non-soi, faisant de la tolérance un pilier de l'immunologie moderne et ouvrant la voie à l'identification des mécanismes de tolérance centrale et périphérique. Ces avancées ont atteint un point culminant en 2025 par la reconnaissance des lymphocytes T régulateurs comme acteurs centraux de la tolérance périphérique consacrée par le prix Nobel de physiologie et de médecine à M. E. Brunkow, F. Ramsdell et S. Sakaguchi.

Découverts plus récemment, les lymphocytes B régulateurs (Breg) constituent de nouveaux acteurs de la régulation immunitaire du fait de leurs propriétés immunomodulatrices. Leur déficit ou leur dysfonction sont associés à l'auto-immunité tandis que leur augmentation

est corrélée à la tolérance opérationnelle en transplantation rénale. Toutefois, les mécanismes d'actions de ces cellules demeurent encore mal compris.

Dans ce contexte, différentes études ont montré que les cellules régulatrices pouvaient médier leur action par la sécrétion de vésicules extracellulaires (EVs), des vecteurs majeurs de la communication intercellulaire. Ce travail explore la capacité des Breg humaines à sécréter des EVs ainsi que leurs propriétés suppressives sur les lymphocytes T. Nous démontrons que les EVs de Breg préviennent la prolifération lymphocytes des T CD4+ via l'axe PD-1/Gal-9/Tim-3 in vitro et retardent la survenue de la xéno-GVHD in vivo. Ces résultats mettent en lumière un nouveau mécanisme d'action des Breg mais ouvrent également la voie à de nouvelles stratégies thérapeutiques.

Title : Characterization of extracellular vesicles from regulatory B lymphocytes and their mechanisms of modulation of T lymphocytes associated with tolerance

Keywords : Regulatory B cells, Extracellular Vesicles, Tolerance, Transplantation

Abstract : From P. Ehrlich's intuitions to P. Medawar's pioneering work in the 20th century, a hundred years of research gradually revealed the immune system's ability to distinguish between self and non-self, making tolerance a pillar of modern immunology and opening the door to the identification of central and peripheral tolerance mechanisms. These advances reached a culmination in 2025 with the recognition of regulatory T cells as central players in peripheral tolerance, as honored by the Nobel Prize in Physiology and Medicine to M. E. Brunkow, F. Ramsdell, and S. Sakaguchi.

More recently discovered, regulatory B cells (Breg) are new players in immune regulation due to their immunomodulatory properties. Their deficiency or dysfunction is associated with autoimmunity, while their increase is correlated

with operational tolerance in kidney transplantation. However, the mechanisms of action of these cells remain poorly understood.

In this context, various studies have shown that regulatory cells can mediate their action through the secretion of extracellular vesicles (EVs), a major vector of intercellular communication. This work explores the ability of human Breg to produce EVs and their suppressive properties on T lymphocytes. We show that Breg EVs prevent CD4+ T lymphocyte proliferation via the PD-1/Gal-9/Tim-3 axis in vitro and delay the onset of xenogeneic GVHD in vivo. These results highlight a new mechanism of action of Breg and also pave the way for new therapeutic strategies.