

# THESE DE DOCTORAT DE

NANTES UNIVERSITE

ECOLE DOCTORALE N° 605

*Biologie-Santé*

Spécialité : « *Immunologie-Cancérologie* »

Par

**Amélie GUIHO**

**Développement d'une stratégie de vaccination par de longs peptides synthétiques artificiels dans le mélanome.**

Thèse présentée et soutenue à Nantes, le 11 décembre 2025

Unité de recherche : Immunologie et Nouveaux Concepts en Immunothérapie INCIT

INSERM U1302, Equipe 3, Immunosurveillance anti-tumorale et Immunothérapie, Nantes, France

## Rapporteurs avant soutenance :

Éric TARTOUR      Professeur d'université – Praticien Hospitalier, Université Paris-Cité  
Nathalie VIGNERON      Senior Scientist – Group leader, Duve Institute Bruxelles

## Composition du Jury :

Président :		(à préciser après la soutenance)
Examineurs :	Elodie SEGURA	Directrice de Recherche, Institut Necker Enfants Malades
	Éric TARTOUR	Professeur d'université – Praticien Hospitalier, Université Paris-Cité
	Nathalie VIGNERON	Senior Scientist – Group leader, Duve Institute Bruxelles

Directeur de thèse :	François LANG	Professeur d'Université, Nantes Université
Co-encadrante :	Catherine RABU	Maitre de Conférences d'Université, Nantes Université

**Titre :** Développement d'une stratégie de vaccination par de longs peptides synthétiques artificiels dans le mélanome.

**Mots clés :** Vaccins anticancéreux ; longs peptides synthétiques ; épitopes des lymphocytes T ; long ARN non codant ; mélanome.

**Résumé :** Il est désormais établi que l'efficacité d'un vaccin antitumoral repose sur l'administration conjointe d'épitopes assurant l'activation coordonnée des lymphocytes T CD4<sup>+</sup> et CD8<sup>+</sup>. Nous avons ainsi conçu un vaccin par long peptide synthétique artificiel (aSLP) combinant un épitope CD4 "universel" et un épitope CD8 tumoral reliés par une séquence clivable par les cathepsines endosomales.

La découverte de l'antigène MELOE-1, issu du lncRNA meloe, a révélé le potentiel des longs ARN non codants comme source d'antigènes tumoraux, orientant nos travaux vers l'exploration de ce réservoir d'épitopes CD8 exploitables pour la vaccination. Pour valider notre stratégie vaccinale, nous avons utilisé MELOE-1, déjà caractérisé, comme antigène CD8 modèle, associé à un épitope CD4 "universel" c.a.d présentable par de multiples molécules HLA de classe II et capable de

mobiliser une mémoire immunitaire préexistante.

L'analyse fonctionnelle a montré qu'environ deux tiers des lncRNA testés comportaient des peptides immunogènes capables d'induire des réponses T spécifiques. Par ailleurs, nous avons confirmé le caractère universel de l'épitope CD4 et démontré que le vaccin PAN-CD4/MELOE-1 induisait une activation efficace des lymphocytes T CD4 et CD8 contre leurs épitopes respectifs, *in vitro* et *in vivo*, conduisant à un contrôle significatif de la croissance tumorale dans un modèle murin humanisé HLA-A2/DR1.

Ainsi, notre approche par aSLP définit une plateforme vaccinale universelle et modulable, adaptable à différentes tumeurs par simple personnalisation de la composante CD8, pouvant provenir de lncRNA, ouvrant la voie à de nouvelles stratégies personnalisées d'immunothérapie anticancéreuse.

**Title :** Development of a vaccination strategy with long artificial synthetic peptides in melanoma.

**Keywords :** Cancer vaccines; synthetic long peptides; T cell epitopes; lncRNA; melanoma.

**Abstract :** It is now well established that the efficacy of an antitumor vaccine depends on the joint delivery of epitopes ensuring the coordinated activation of CD4<sup>+</sup> and CD8<sup>+</sup> T lymphocytes. We therefore designed an artificial synthetic long peptide (aSLP) vaccine combining a "universal" CD4 epitope and a tumor-specific CD8 epitope, linked by a cathepsin-cleavable sequence.

The discovery of the MELOE-1 antigen, encoded by the meloe lncRNA, revealed the potential of long non-coding RNAs as a source of tumor antigens, guiding our work toward exploring this reservoir of CD8 epitopes exploitable for anticancer vaccination. To validate our vaccine strategy, we used MELOE-1, already characterized, as a model CD8 antigen, combined with a "universal" CD4 epitope, i.e., presented by multiple HLA class II

molecules and capable of mobilizing pre-existing immune memory.

Functional analysis showed that about two-thirds of the tested lncRNAs contained immunogenic peptides able to elicit specific T-cell responses. Furthermore, we confirmed the universal nature of the CD4 epitope and demonstrated that the PAN-CD4/MELOE-1 vaccine effectively activated CD4<sup>+</sup> and CD8<sup>+</sup> T lymphocytes against their respective epitopes, both *in vitro* and *in vivo*, resulting in significant tumor growth control in a humanized HLA-A2/DR1 mouse model.

Thus, our aSLP-based approach defines a universal and adaptable vaccination platform, customizable for different tumors by simple modification of the CD8 component, potentially derived from lncRNAs, paving the way for new personalized cancer immunotherapy strategies.