

THESE DE DOCTORAT

NANTES UNIVERSITE

ECOLE DOCTORALE N° 605
Biologie-Santé
Spécialité : Immunologie

Par

Maxime JULLIEN

Reconstitution post-allogreffe et valorisation immunothérapeutique des lymphocytes NK et T V γ 9V δ 2 dans la leucémie aiguë myéloïde

Thèse présentée et soutenue à Nantes, le 14 octobre 2025

Unité de recherche : Equipe 12 du Centre de Recherche en Immunologie et en Cancérologie de Nantes-Angers (CRCI2NA), INSERM UMR1307, CNRS UMR6075, Nantes

Rapporteurs avant soutenance :

Pr Stéphanie NGUYEN-QUOC PU-PH, Sorbonne Université, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris
Dr Nicolas DULPHY MCU-PH, Université Paris Cité, Paris

Composition du Jury :

Président :
Pr Patrice CHEVALLIER PU-PH, Nantes Université, CHU de Nantes

Examineurs :
Pr Stéphanie NGUYEN-QUOC PU-PH, Sorbonne Université, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris
Dr Nicolas DULPHY MCU-PH, Université Paris Cité, Paris

Directrice de thèse :
Dr Christelle RETIERE Directrice de recherche, Etablissement Français du Sang, Nantes

Titre : Reconstitution post-allogreffe et valorisation immunothérapeutique des lymphocytes NK et T V γ 9V δ 2 dans la leucémie aiguë myéloïde

Mots clés : leucémie aiguë myéloblastique / cellules Natural Killer / greffe haplo-identique / CAR

Résumé : La leucémie aiguë myéloïde (LAM) est une hémopathie maligne agressive dont l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques constitue souvent la seule option curative. Les thérapies cellulaires ciblées ont, jusqu'à présent, échoué à améliorer le pronostic de la LAM. Les formes réfractaires ou en rechute demeurent un besoin médical non couvert. Les cellules Natural Killer (NK) et les lymphocytes T V γ 9V δ 2 sont des effecteurs cytotoxiques de l'immunité innée. Ils sont capables d'exercer une cytotoxicité antitumorale rapide et indépendante d'une présentation antigénique par le système HLA, et sont activement explorés dans des approches d'immunothérapie. Leur rôle est central après allogreffe, lorsque l'immunité adaptative est absente ou retardée. Cette thèse interroge la capacité des cellules NK à exercer un effet greffon

contre leucémie dans le contexte particulier de la greffe haplo-identique associant cyclophosphamide post-transplantation et sérum anti-lymphocytaire, un protocole prometteur, mais encore mal caractérisé sur le plan immunologique. Nous montrons que, malgré une reconstitution numérique rapide, les populations NK sont dominées par des cellules très immatures, et présentant une forte altération de leur cytotoxicité vis-à-vis des cellules de LAM. À partir de ce constat, deux stratégies sont explorées pour renforcer la réponse immunitaire dans le contexte péri- et post-transplantation : l'expansion pharmacologique in vivo des lymphocytes T V γ 9V δ 2, et le développement de cellules CAR-NK de nouvelle génération, conçues pour exercer une cytotoxicité ciblée contre les cellules leucémiques tout en épargnant les progéniteurs myéloïdes sains.

Title: Post-transplant reconstitution of NK and V γ 9V δ 2 T cells and their immunotherapeutic exploitation in acute myeloid leukemia

Keywords: acute myeloid leukemia / Natural Killer cells / haploidentical stem cell transplant / CAR

Abstract: Acute myeloid leukemia (AML) is an aggressive hematologic malignancy, for which allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) often remains the only curative option. To date, targeted cellular therapies have failed to improve the prognosis of AML. Relapsed or refractory forms represent a persisting unmet medical need. Natural Killer (NK) cells and V γ 9V δ 2 T lymphocytes are cytotoxic effectors of the innate immune system. They exert rapid antitumor cytotoxicity independently of antigen presentation by the HLA system, and are being actively investigated in immunotherapeutic approaches. Their role is critical in the early post-transplant period, when adaptive immunity is absent or delayed. This thesis investigates the ability of NK cells to mediate graft-versus-leukemia (GVL) effects in the specific setting

of haploidentical allo-HSCT combining post-transplant cyclophosphamide and anti-thymocyte globulin (ATG), a promising protocol whose immunological impact remains poorly characterized. We demonstrate that, despite rapid numerical recovery, NK cell reconstitution is dominated by highly immature populations with severely impaired cytotoxicity against AML targets, and delayed acquisition of functional education. Based on these findings, two strategies are explored to enhance antileukemic immunity in the peri- and post-transplant setting: in vivo pharmacologic expansion of V γ 9V δ 2 T cells, and the development of next-generation CAR-NK cells engineered for selective cytotoxicity against leukemic cells while sparing healthy myeloid progenitors.