

THESE DE DOCTORAT DE

NANTES UNIVERSITE

ECOLE DOCTORALE N° 605

Biologie-Santé

Spécialité : « Immunologie »

Par

« Camille Ligeron »

« Rôle du récepteur CLEC-1 dans la présentation croisée des antigènes associés aux cellules nécrotiques par les cellules dendritiques conventionnelles de type 1 et implication dans la réponse immune antitumorale »

Thèse présentée et soutenue à Nantes, le 05/03/2026

Unité de recherche : CR2TI UMR INSERM 1064 (Thèse CIFRE en collaboration avec OSE Immunotherapeutics)

Rapporteurs avant soutenance :

Jenny Valladeau-Guilemond
Karine Crozat

Directrice de Recherche, CRCL, Université Claude Bernard Lyon 1
Chargée de Recherche, MOBIDIC UMR INSERM 1236, Université de Rennes 1

Composition du Jury :

Président : Prénom Nom
Examineurs : Sophie Conchon

Fonction et établissement d'exercice (8)(à préciser après la soutenance)
Directrice de Recherche, CR2TI UMR INSERM 1064, Nantes Université

Dir. de thèse : Elise Chiffolleau

Chargée de Recherche, CR2TI UMR INSERM 1064, Nantes Université

Invité(s)

Nicolas Boisgerault

Chargé de Recherche, CRCI2NA INSERM UMR1307/CNRS UMR 6075,
Nantes Université

Nicolas Poirier
Aurore Morello

Directeur Scientifique, OSE Immunotherapeutics, Nantes
Directrice Scientifique, OSE Immunotherapeutics, Nantes

Titre : Rôle du récepteur CLEC-1 dans la présentation croisée des antigènes associés aux cellules nécrotiques par les cellules dendritiques conventionnelles de type 1 et implication dans la réponse immunitaire antitumorale

Mots clés : CLR, CLEC-1, cellule dendritique conventionnelle de type 1, présentation croisée, immunité antitumorale

Résumé : Restaurer l'immunité antitumorale combinée à la chimiothérapie induit une réduction de la croissance tumorale. Nous avons observé une activation alternative des cellules dendritiques conventionnelles de type I (cDC1s), spécialisées dans la présentation croisée des antigènes tumoraux dérivés de cellules nécrotiques aux lymphocytes T (LTs) CD8⁺ sont souvent défectueuses. Il est donc crucial de développer des thérapies pour restaurer leurs fonctions. Notre équipe a identifié CLEC-1 comme un récepteur de cellules nécrotiques, particulièrement exprimé par les cDC1s et limitant chez la souris leur présentation croisée des antigènes associés aux cellules nécrotiques aux LTs CD8⁺. Toutefois, les mécanismes sous-jacents restent à élucider. L'objectif de ce projet a donc été d'étudier le rôle de CLEC-1 dans différentes étapes de la présentation croisée par les cDC1s. *In vivo*, dans un modèle sous-cutané de fibrosarcome exprimant l'OVA membranaire, nous avons montré que l'absence de CLEC-1 combinée à la chimiothérapie induit une réduction de la croissance tumorale. Nous avons observé une activation alternative des cDC1s migratoires dans les ganglions drainants de la tumeur en l'absence de CLEC-1. Cela était également associée à une meilleure activation des LTs CD8⁺ dans la tumeur. *In vitro*, nous avons montré que CLEC-1 ne régule pas l'internalisation des cellules nécrotiques par les cDC1s ou leur maturation. Toutefois, les cDC1s déficients en *Clec1a* présentaient un pH phagosomal plus alcalin, suggérant une moindre dégradation antigénique. Enfin, nous avons montré que le blocage de CLEC-1 avec un anticorps antagoniste reproduit les résultats *in vitro* sur le pH phagosomal et *in vivo* sur la croissance tumorale. Dans l'ensemble, nos résultats suggèrent que CLEC-1 favorise la dégradation des antigènes, limitant leur présentation aux LTs CD8⁺. Ainsi, CLEC-1, représente une cible intéressante pour l'immunothérapie contre le cancer.

Title : Role of the receptor CLEC-1 in the cross-presentation of necrotic cell-associated antigens by conventional type 1 dendritic cells and involvement in the antitumour immune response.

Keywords : CLR, CLEC-1, type 1 conventional dendritic cell, cross-presentation, antitumor immunity

Abstract : Achieving effective antitumour immune responses in patient resistant to current treatments is a major challenge. In these patients, conventional type I dendritic cells (cDC1), which are specialized in the cross-presentation of tumor antigens derived from necrotic cells to CD8⁺ T cells, are largely defective in their functionality. Therefore, it is crucial to find new immunotherapies to restore their functions. Our team has previously identified CLEC-1 as a necrotic cell receptor, particularly expressed by cDC1s and limiting their cross-presentation of necrotic cell-associated antigens to CD8⁺ T cells in mice. However, the underlying mechanisms remain to be unravelled. The aim of this project was to study the role of CLEC-1 in different stages of cross-presentation by cDC1s. *In vivo*, in a subcutaneous model of fibrosarcoma expressing membranous OVA, we showed that the absence of CLEC-1 in combination with chemotherapy induces a reduction in tumour growth. We observed alternative activation of migratory cDC1s in the tumour-draining lymph nodes in the absence of CLEC-1. This was also associated with enhanced activation of CD8⁺ T cells in the tumour. *In vitro*, we showed that CLEC-1 does not regulate the internalisation of necrotic cells by cDC1s or their maturation. However, *Clec1a*-deficient cDC1s had a more alkaline phagosomal pH, suggesting reduced antigen degradation. Finally, we showed that blocking CLEC-1 with an antagonist antibody reproduces the *in vitro* results on phagosomal pH and *in vivo* results on tumour growth. Overall, our results suggest that CLEC-1 promotes antigen degradation, limiting their presentation to CD8⁺ T cells. Thus, CLEC-1 represents an interesting target for cancer immunotherapy.