

THESE DE DOCTORAT DE

NANTES UNIVERSITE

ECOLE DOCTORALE N° 605

Biologie-Santé

Spécialité : Cancérologie

Par

Candice MADIOT

Microenvironnement lymphoïde T dans le Lymphome à Cellules du Manteau : entre support tumoral et cibles thérapeutiques

Thèse présentée et soutenue à Nantes, le 23 mars 2026

Unité de recherche : CRCI²NA (Inserm U1307, 8 quai Moncousu 44000 Nantes)

Rapporteurs avant soutenance :

Dr Laura GARDANO
Pr Jérôme MOREAUX

Maitre de conférences des universités, Université Sorbonne Paris Nord
Professeur des universités, Université de Montpellier

Composition du Jury :

Président : Prénom NOM

Fonction et établissement d'exercice

Examineurs : Dr Clémentine SARKOZY
Dr Nicolas BIDÈRE

Praticien Hospitalier, Institut Curie
Directeur de recherche, INSERM, Nantes Université

Dir. de thèse : Dr David CHIRON

Directeur de recherche, CNRS, Nantes Université

Titre : Microenvironnement lymphoïde T dans le Lymphome à Cellules du Manteau : entre support tumoral et cibles thérapeutiques

Mots clés : Lymphome B, Microenvironnement, Lymphocytes T, CD40L, BIM, Anticorps Bispécifique

Résumé : Le Lymphome à Cellules du Manteau (LCM) est un lymphome B non hodgkinien rare et agressif. Si les thérapies ciblées ont permis d'améliorer la prise en charge des patients, les rechutes fréquentes suggèrent que les mécanismes de résistance ne reposent pas uniquement sur les caractéristiques intrinsèques des cellules tumorales. Dans ce contexte, l'intérêt croissant porté au microenvironnement tumoral a révélé son rôle majeur dans la survie, la prolifération et la résistance thérapeutique du LCM.

Mon projet de thèse appréhende de manière intégrée le rôle du microenvironnement lymphoïde dans le LCM, en tenant compte de la dualité de ses interactions avec la tumeur : pro-tumorale via l'axe CD40/CD40L, et anti-tumorale lorsqu'il est exploité en immunothérapie.

Un premier axe, centré sur la cellule tumorale, a mis en évidence un mécanisme de répression de la protéine pro-apoptotique BIM, impliquant la voie CD40-PI3K/AKT-FOXO1 et spécifique de la tumeur. Cette régulation exercée par le microenvironnement tumoral favorise la survie des cellules tumorales et contribue à leur résistance aux traitements.

Le second axe de ce travail s'intéresse au microenvironnement lymphoïde ganglionnaire, à sa composition et aux stratégies visant à restaurer son activité anti-tumorale à l'aide d'anticorps bispécifiques engageant les lymphocytes T (TCE). Ces travaux ont initié la caractérisation des déterminants tumoraux et immunologiques de la réponse à ces immunothérapies.

Title : T lymphoid microenvironment in mantle cell lymphoma: between tumor support and therapeutic targets

Keywords : B-cell Lymphoma, Microenvironment, T-cells, CD40L, BIM, Bispecific Antibody

Abstract : Mantle cell lymphoma (MCL) is a rare and aggressive non-Hodgkin B-cell lymphoma. Although targeted therapies have improved patient management, frequent relapses indicate that resistance mechanisms are not only driven by the intrinsic characteristics of tumor cells. In this context, increasing interest in tumor microenvironmental cues has highlighted their major role in MCL survival, proliferation, and therapeutic resistance.

My thesis project aims to provide an integrated understanding of the role of the lymphoid microenvironment in MCL, taking into account the dual nature of its interactions with the tumor: pro-tumoral through the CD40/CD40L axis, and anti-tumoral when harnessed for immunotherapy.

A first axis, focused on tumor cell, identified a CD40-dependent repression of the pro-apoptotic protein BIM, involving the PI3K/AKT-FOXO1 pathway and specific to malignant cells. This microenvironment-driven regulation promotes tumor cell survival and contributes to treatment resistance.

The second axis of this work investigates the lymph node immune microenvironment, with a particular focus on T cells, its composition, and strategies to restore its anti-tumor activity using T cell engager therapies (TCEs). This study initiated the characterization of both tumor-intrinsic and immunological determinants of response to these immunotherapies.