

THESE DE DOCTORAT

NANTES UNIVERSITE

ECOLE DOCTORALE N° 605

Biologie Santé

Spécialité : Immunologie

Par

Chirine RAFIA

Modalité d'activation antigénique des lymphocytes T V γ 9V δ 2 humains : rôle des butyrophilines BTN3A et BTN2A1

Thèse présentée et soutenue à Nantes, le 06 Septembre 2022

Unité de recherche : CRCI²NA, INSERM UMR 1307

Rapporteurs avant soutenance :

Emmanuel DONNADIEU
Virginie LAFONT

Directeur de recherche, Institut Cochin, Paris
Chargée de recherche, IRCM – Inserm UMR 1194, Montpellier

Composition du Jury :

Président : Prénom Nom
Examineurs : Aude De GASSART
Steven NEDELLEC

Fonction et établissement d'exercice (8)(à préciser après la soutenance)
Chargée de recherche – ImCheck Therapeutics, Marseille
Chargé de recherche – plateforme MicroPicell, Nantes

Dir. de thèse : Emmanuel SCOTET

Directeur de recherche, CRCI²NA – Inserm UMR 1307, Nantes

Titre : Modalité d'activation antigénique des lymphocytes T V γ 9V δ 2 humains : rôle des butyrophilines BTN3A et BTN2A1

Mots clés : lymphocyte T V γ 9V δ 2, synapse immunologique, immunologie moléculaire

Résumé : Les lymphocytes T V γ 9V δ 2 humains exercent une immunosurveillance continue pour détecter et éliminer les cellules cibles transformées ou infectées. Cette population d'effecteurs particuliers est activée, de manière dépendante du TCR, par des antigènes phosphorylés non peptidiques dérivés du soi, et implique les butyrophilines BTN3A1/BTN2A1, mais pas les molécules du CMH. Bien que le résultat fonctionnel ne soit pas lié à la formation d'une synapse immunologique (SI) bien structurée, c'est la première étape que les cellules doivent franchir. Les SI sont des jonctions cellulaires spécialisées caractérisées par une apposition étroite de la membrane de la cellule immunitaire avec la membrane d'une autre cellule, une adhésion, une stabilité et une sécrétion dirigée. Ce phénomène a été découvert dans les années 70 et plus

récemment, une variété dans la structure des SI pour différents types d'interactions entre cellules immunitaires a été montrée, soulevant la question de la nature des IS formés pendant l'activation des lymphocytes T V γ 9V δ 2. En combinant la reconstitution biochimique d'une SI à l'aide de bicouches lipidiques artificielles supportées par du verre et de la microscopie à haute résolution, nous avons pu visualiser et décrire cette synapse. Un intérêt tout particulier a été mis sur le rôle précis des butyrophilines BTN2A1, BTN3A1 et de ses isoformes. En ligne avec les études récentes des équipes de Willcox & Hermann, montrant BTN2A1 comme le ligand du TCR V γ 9V δ 2, nos résultats proposent une vision plus fine de ce processus complexe d'activation antigénique, qui implique BTN2A1 & BTN3A1.

Title: Modality of antigenic activation of human V γ 9V δ 2 T lymphocytes: role of butyrophilins BTN3A and BTN2A1

Keywords : V γ 9V δ 2 T lymphocytes, immune synapse, molecular immunology

Abstract: Human V γ 9V δ 2 T lymphocytes enforce a non-stop immunosurveillance to sense and eliminate transformed or infected target cells. This peculiar effector subset is activated, in a TCR-mediated manner, by Self-derived non-peptidic phosphorylated antigens, and involves BTN3A1/BTN2A1 butyrophilins, but not MHC molecules. Even if the functional outcome is uncoupled to the formation of a well-structured immunological synapse (IS); it is the first step the cells must take. IS are specialized cell-cell junctions characterized by close apposition of the immune cell membrane with the membrane of another cell, adhesion, stability and directed secretion. This phenomenon has been discovered in the 70s and more recently, a variety in the structure

of IS for different types of immune cell interactions have been shown, raising the question about the nature of the IS formed during the activation of V γ 9V δ 2 T lymphocytes. Combining biochemical reconstitution of an IS using glass-supported lipid bilayers with high-resolution microscopy, we were able to visualize and describe this synapse. A particular focus was made on the precise role of the butyrophilins BTN2A1, BTN3A1 and isoforms. In line with the recent studies of Willcox & Hermann's teams, showing BTN2A1 as the ligand of the V γ 9V δ 2 TCR, our findings propose a deeper view of this complex antigenic activation process, which implicates BTN2A1 & BTN3A1.