

THESE DE DOCTORAT DE

NANTES UNIVERSITE

ECOLE DOCTORALE N° 605

Biologie-Santé

Spécialité : Immunologie-Cancérologie

Par

Audrey MÉRIENNE

Régulation de l'immunité anti-tumorale dans le cancer colorectal : impact de la déficience en TAP1 et rôle du récepteur TIGIT et de ses interactants sur les réponses T CD8

Thèse présentée et soutenue à Nantes, le 23 octobre 2026

Unité INCIT (Immunologie et Nouveaux Concepts en Immunothérapie) – INSERM UMR 1302

Rapporteurs avant soutenance :

Pr. Mathilde BONNET

Professeure des Universités, Directrice de recherche, Unité M2iSH, Université
Auvergne, Clermont-Ferrand Clermont

Pr. Yann GODET

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier, Unité RIGHT, Université
Pasteur, Besançon

Composition du Jury :

Examineurs :

Dr. Jacques NUNES

Directeur de recherche, Unité CRCM

Directrice de thèse :

Pr. Nadine GERVOIS-SEGAIN

Professeure des Universités, Unité INCIT, Nantes Université

Co-directrice de thèse :

Dr. Nathalie LABARRIERE

Directrice de recherche, Unité INCIT, Nantes Université

Co-encadrant :

Dr. Housseem BENLALAM

Maître de conférences, Unité INCIT, Nantes Université

Titre : Régulation de l'immunité anti-tumorale dans le cancer colorectal : impact de la déficience en TAP1 et rôle du récepteur TIGIT et de ses interactants sur les réponses T CD8

Mots clés : Cancer colorectal, TIL CD8, échappement, TAP1-déficient, *Immune Checkpoint*

Résumé : Le cancer colorectal (CCR) est l'une des principales causes de mortalité par cancer dans le monde. Bien que l'infiltration tumorale par des lymphocytes T CD8 (TIL CD8) soit associée à un meilleur pronostic, les cellules tumorales développent fréquemment des mécanismes d'échappement immunitaire. Cette thèse vise à mieux comprendre le rôle de deux acteurs impliqués dans la régulation des réponses T CD8 antitumorales dans le CCR : le transporteur associé au traitement des antigènes TAP1 ainsi que le récepteur inhibiteur TIGIT et ses interactants.

Dans une première partie, nous montrons, dans une cohorte d'environ 200 patients, que 26 % des CCR présentent un défaut d'expression de TAP1. La génération de TIL CD8 à partir d'une soixantaine de tumeurs a mis en évidence des lymphocytes réactifs aux cellules tumorales déficientes en TAP1 chez 46% des patients, avec une fréquence plus élevée lorsque les TIL provenaient de tumeurs TAP1-déficientes.

Nous avons également isolé un clone T CD8 capable de reconnaître et de lyser spécifiquement ces cellules tumorales.

Dans une seconde partie, nous analysons l'expression de TIGIT, CD112R et CD96 et CD226 ainsi que de leurs ligands CD112 et CD155 dans les tumeurs colorectales. Nous étudions également leur rôle à l'aide de TIL CD8 et lignées tumorales de CCR invalidés pour chacune de ces molécules. Nos résultats mettent en évidence l'importance de l'axe CD112R/CD112 dans l'inhibition des réponses T CD8 anti-tumorales.

Dans leur ensemble, ces travaux mettent en lumière de nouveaux mécanismes d'immunosurveillance dans le CCR et ouvrent des perspectives pour le développement pour le développement de nouvelles stratégies d'immunothérapie.

Title : Regulation of antitumor immunity in colorectal cancer: impact of TAP1-deficiency and the role of the TIGIT receptor and its interacting proteins on CD8+ T cell responses

Keywords : Colorectal cancer, CD8 TILs, escape, TAP1-deficient, Immune Checkpoint

Abstract : Colorectal cancer (CRC) is one of the leading causes of cancer-related mortality worldwide. Although tumor infiltration by CD8 T lymphocytes (CD8 TILs) is associated with a better prognosis, tumor cells frequently develop mechanisms to evade the immune system. This thesis aims to better understand the role of two factors involved in the regulation of antitumor CD8 T cell responses in CRC: the antigen processing-associated transporter TAP1, as well as the inhibitory receptor TIGIT and its interacting proteins. This thesis aims to better understand the role of two factors involved in the regulation of antitumor CD8 T-cell responses in the CRC: the antigen processing-associated transporter TAP1, as well as the inhibitory receptor TIGIT and its interacting proteins.

In the first part, we demonstrate, in a cohort of approximately 200 patients, that 26% of CRCs exhibit

a TAP1 expression defect. The generation of CD8 TILs from approximately 60 tumors revealed that 46% of patients had tumor-reactive lymphocytes that were TAP1-deficient, with a higher frequency when the TILs were derived from TAP1-deficient tumors. We also isolated a CD8 T-cell clone capable of specifically recognizing and lysing these tumor cells.

In a second part, we analyze the expression of TIGIT, CD112R, CD96, and CD226, as well as their ligands CD112 and CD155, in colorectal tumors. We also investigate their role using CD8 TILs and colorectal cancer cell lines that have been knocked out for each of these molecules. Our results highlight the importance of the CD112R/CD112 axis in the inhibition of anti-tumor CD8 T cell responses.

Taken together, this work sheds light on new mechanisms of immune surveillance in CRC and opens up new avenues for the development of novel immunotherapy strategies.