

# HABILITATION A DIRIGER DES RECHERCHES HDR

NANTES UNIVERSITE

Spécialité: Immunologie, Développement

Par

**Christelle HARLY**

**Développement, fonction et ingénierie de lymphocytes innés et  
*innate-like***

Travaux présentés et soutenus à Nantes, le 30 Janvier 2024

Unité de recherche : Centre de Recherche en Cancérologie et Immunologie Intégrée Nantes Angers

## Rapporteurs avant soutenance :

Serge VAN DE PAVERT	CR, CIML
Marc BONNEVILLE	DR, Institut Mérieux
François LEGOUX	CR, IGDR

## Composition du Jury :

Président :	<i>(à préciser après la soutenance)</i>	
Examineurs :	Serge VAN DE PAVERT	CR, CIML
	Marc BONNEVILLE	DR, Institut Mérieux
	François LEGOUX	CR, IGDR
	Julie DECHANET	DR, ImmunoConcEpT
	Jérôme JULLIEN	DR, CR <sup>2</sup> TI
	Agnès QUEMENER	IR, CRCI <sup>2</sup> NA
	Emmanuel SCOTET	DR, CRCI <sup>2</sup> NA

---

**Titre :** Développement, fonction et ingénierie de lymphocytes innés et *innate-like*

**Mots clés :** lymphocytes, ingénierie, développement, fonction.

**Résumé :** Les cellules immunitaires doivent combattre le plus large éventail possible de menaces. Dans ce contexte, l'évolution des vertébrés a favorisé la diversification de lymphocytes jouant des rôles superposés mais non-redondants. À une extrémité du spectre, les cellules lymphoïdes innées (ILC) résident principalement dans les tissus, sont activées par des déterminants conservés et sont prêtes à produire des réponses rapides et puissantes. À l'autre extrémité, les lymphocytes T (LT) conventionnels patrouillent dans l'organisme, sont spécifiquement activés par divers antigènes et génèrent des réponses effectrices retardées, mais hautement spécifiques et adaptées à la menace. Entre les LT conventionnels et les ILC se trouvent plusieurs sous-populations d'effecteurs immunitaires souvent négligés, collectivement appelés LT *innate-like*. Mon intérêt principal a toujours été d'essayer de comprendre ce qui sous-tend la diversification des lymphocytes.

Pendant mon doctorat, j'ai étudié la spécificité antigénique de LT *innate-like* appelés LT  $\gamma\delta$ . Au cours de mon post-doctorat, j'ai caractérisé le développement des ILC, afin de comprendre le mécanisme qui sous-tend l'acquisition de similitudes fonctionnelles entre les LT et les ILC. J'étudie actuellement comment les ILC divergent initialement des LT au cours de leur développement. Je me concentre plus particulièrement sur la fonction et le mécanisme d'action d'un facteur de transcription nécessaire et suffisant pour spécifier l'identité des ILC. Mes travaux passés et actuels fournissent des connaissances de base sur les mécanismes qui déterminent la fonction des lymphocytes naturels. Je souhaite en outre exploiter ces connaissances pour concevoir des effecteurs qui possèdent des fonctions améliorées ou nouvelles, afin de répondre à des défis immunothérapeutiques.

---

**Title :** Development, function and engineering of innate and innate-like lymphocytes

**Keywords :** lymphocytes, engineering, development, function

**Abstract :** Immune cells have to fight an incredibly wide range of threats. In this context, vertebrate evolution favored the diversification of lymphocytes that play overlapping, non-redundant roles. At one end of the spectrum, innate lymphoid cells (ILCs) reside mostly in tissues, are activated by conserved determinants, and are ready to produce rapid and strong effector responses. At the other end, conventional T cells patrol the body, are specifically activated by various antigens and generate delayed, but highly specific and threat-tailored effector responses. Between conventional T cells and ILCs lie several subpopulations of often overlooked immune effectors, collectively known as innate-like T cells. My overarching goal has always been to try and understand what underlies the diversification of lymphocytes.

During my PhD, I studied the antigenic specificity of innate-like T cells called  $\gamma\delta$  T cells. During my post doctorate, I characterized the development of ILCs, to understand the mechanisms underlying the acquisition of functional similarities between T cells and ILCs. I currently investigate how ILCs initially diverge from T cells during their development. I specifically focus on the function and mechanism of action of a transcription factor that is necessary and sufficient to specify ILC identity. My past and current work provide basic knowledge on the mechanisms that determine the function of natural lymphocytes. I further wish to harness this knowledge to engineer effectors that perform improved or novel functions, to answer immunotherapeutic challenges.

