



NOUVELLE

Rôle de sous-populations de lymphocytes T résidents mémoires dans la vaccination anti-tumorale et l'immunothérapie des cancers

Léa Paolini^{1*}, Thi Tran^{1*}, Eric Tartour^{1, 2}

¹Université Paris Cité, Inserm U970, Paris centre de recherche cardiovasculaire (PARCC), Paris, France.

²Département d'immunologie, Hôpital européen Georges-Pompidou, Hôpital Necker, Assistance publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP), Paris, France.

*contributions égales

eric.tartour@aphp.fr

► Différentes populations de lymphocytes T mémoires, telles que les lymphocytes T mémoires centraux et les lymphocytes T mémoires effecteurs, sont présentes dans le sang et les ganglions lymphatiques. Plus récemment, une population particulière de lymphocytes T, appelés lymphocytes T résidents mémoires (T_{RM}), a été identifiée dans les tissus. Ces lymphocytes, qui ont une faible capacité à recirculer vers le ganglion lymphatique ou le sang, jouent un rôle dans l'immunosurveillance locale. Leur persistance dans les tissus leur permet de réagir rapidement en cas d'infection ou de tumeur, contrairement aux lymphocytes T mémoires centraux ou effecteurs. Par ailleurs, ils recrutent d'autres cellules immunitaires effectrices par leur sécrétion de chimiokines et de cytokines, ce qui amplifie la réponse immunitaire locale [1].

Hétérogénéité phénotypique des lymphocytes T mémoires résidents

Ces lymphocytes T_{RM} sont définis par l'expression des marqueurs CD69, CD103 et CD49a (molécule favorisant la résidence), combinée à la perte d'expression des marqueurs CD62L, CCR7, S1PR1 (et S1PR5) et KLF2 (marqueur favorisant la sortie des tissus) [2] (Figure 1). Cependant, alors que CD69 est exprimé par la majorité des lymphocytes T_{RM} dans tous les organes, l'expression de CD103 est moins fréquente dans les lymphocytes T_{RM} de certains organes (cerveau, rein), et plus fréquente dans les lymphocytes T_{RM} CD8⁺ que dans les lymphocytes T_{RM} CD4⁺ [1].

Les lymphocytes T_{RM} se distinguent des autres lymphocytes T mémoires par l'expression préférentielle des facteurs de transcription Blimp1, Runx3 et Notch,

impliqués dans leur différenciation et favorisant leur sortie des tissus. Néanmoins, ce profil de facteurs de transcription peut varier en fonction des tissus. Ainsi, la diminution de l'expression d'Eomes (*eomesodermin* ou *T-box brain protein 2*) et de Tbet (*T-box expressed in T cells* ou *TBX21*) précède la différenciation des lymphocytes T en lymphocytes T_{RM} dans la peau et les poumons, mais la présence de Tbet est nécessaire pour la formation des lymphocytes T_{RM} dans le foie. Celle de Bhlhe40 (*basic helix-loop-helix family, member E40*) est également nécessaire pour la différenciation des lymphocytes T_{RM} , surtout dans les poumons.

Chez la souris, on distingue généralement deux populations de lymphocytes T_{RM} : l'une, effectrice à courte

Forte expression d'une ou plusieurs molécules pour l'adhérence et la rétention dans les tissus
Variable en fonction des tissus et entre les espèces
CD69 : liaison au collagène et à la laminine
CD103 : liaison à l'E-cadhérine
CD49a : liaison au collagène

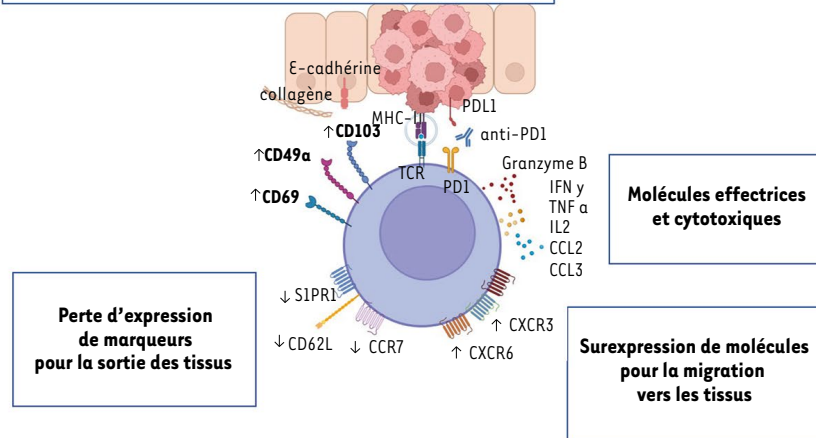


Figure 1. Principaux marqueurs des lymphocytes T résidents mémoires CD8⁺. Les lymphocytes T résidents mémoires CD8⁺ (CD8⁺ T_{RM}) présentent un phénotype effecteur et sont caractérisés par une forte expression de marqueurs membranaires facilitant leur rétention dans les tissus (CD49a, CD69, CD103), associée à une faible expression des marqueurs favorisant la migration vers le sang ou les ganglions lymphatiques (CCR7, CD62L). Figure créée avec BioRender.

durée de vie, exprimant Blimp1, Id3 et CD28, et l'autre, mémoire, exprimant Blimp1 et Id3, mais pas CD28 [3]. Chez l'homme, deux sous-populations de lymphocytes T_{RM} exprimant CD103 co-existent : les lymphocytes T_{RM1}, qui expriment aussi CD49a (CD103⁺, CD49a⁺), et les lymphocytes T_{RM17}, qui ne l'expriment pas (CD103⁺, CD49a⁻) [4]. Les lymphocytes T_{RM1} co-expriment le plus souvent CD122, ce qui explique leur sensibilité à l'interleukine-15, tandis que les lymphocytes T_{RM17} expriment la molécule ICOS (*inducible T-cell costimulator*). Une autre population de lymphocytes T mémoires, qui expriment CD49a mais pas CD103 (CD103⁻, CD49a⁺, CD69⁺), a été décrite comme persistant longtemps dans le poumon après un cancer ou une infection virale, mais leur inclusion dans les lymphocytes T_{RM} fait débat [5, 6]. L'analyse transcriptomique a montré que leur profil d'expression génique était proche de celui des lymphocytes T_{RM} CD103⁺, et ils

peuvent, dans certains organes comme le foie, exprimer la molécule d'adhérence LFA1 (*lymphocyte function-associated antigen-1*), qui est impliquée dans leur rétention tissulaire. Leur différenciation est indépendante du TGF-β, un facteur soluble augmentant l'expression de CD103 à la membrane. L'analyse transcriptomique de cellules uniques a révélé une diversité encore plus grande des lymphocytes T_{RM}, dont la signification reste à préciser. Certaines sous-populations expriment la molécule CD27, qui interagit avec son ligand CD70, présent sur les cellules tumorales. Cette interaction entraîne un dysfonctionnement des lymphocytes T_{RM}, qui deviennent apoptotiques, et le clivage de CD27 membranaire en CD27 soluble. L'augmentation de la concentration de CD27 dans le sang reflète l'infiltration de cette sous-population de lymphocytes dans les tumeurs, et est associée à une résistance à l'immunothérapie chez des personnes atteintes de cancer du rein ou de mélanome [7-9].

Hétérogénéité fonctionnelle des lymphocytes T mémoires résidents

Cette hétérogénéité phénotypique des lymphocytes T_{RM} se traduit également par des fonctionnalités différentes de leurs sous-populations. Ainsi, la sous-population CD103⁺, CD49a⁺ produit davantage de cytokines (interleukine-2, interféron γ, TNFα) que la sous-population CD103⁻, CD49a⁺, même si paradoxalement, elle exprime plus de récepteurs « inhibiteurs » (PD-1, Tim-3, etc.) [5] (Tableau 1).

Nous avons montré que la population CD103⁻, CD49a⁺ exprimait plus fréquemment le facteur de transcription TCF1 (*T-cell factor 1*), ce qui suggère un phénotype plus proche de celui d'une cellule progénitrice, c'est-à-dire moins différencié que celui de la population CD103⁺ [5]. Des deux populations de lymphocytes T_{RM} exprimant CD103, les T_{RM1} (CD103⁺, CD49a⁺) sont les plus cytotoxiques : ils possèdent plus de granules contenant le granzyme et la perforine, et produisent de fortes quantités d'interféron γ [10]. Au contraire, les lymphocytes T_{RM17} (CD103⁺, CD49a⁻) caractérisés par une signature TH17 (RORγt⁺, CCR6, ICOS) peuvent également coexprimer des gènes associés à un profil TH2 (interleukine-5, interleukine-13) [4]. La population T_{RM17} aurait aussi une plus grande plasticité phénotypique, répondant finement aux besoins du tissu dans lequel ils se trouvent, que la population T_{RM1}. L'utilisation *in vivo* d'anticorps neutralisants a notamment permis de montrer le rôle clé des lymphocytes T_{RM17} en cas de lésion dermique : l'administration d'anticorps anti-interleukine-7R et anti-ICOS-L, qui déplete la peau en lymphocytes T_{RM17} mais pas en lymphocytes T_{RM1}, freine la réparation tissulaire [1].

Origine des sous-populations de lymphocytes T_{RM}

Deux modèles de production des lymphocytes T_{RM} ont été proposés : dans l'un, les lymphocytes T effecteurs pluri-potents pénétreraient dans les tissus et,



		CD8 T _{RM} CD103 ⁻ CD49a ⁺	CD8 T _{RM} CD103 ⁺ CD49a ⁺
Signature des lymphocytes T « résidents mémoires »	Homme		
	souris		
Molécules effectrices et cytotoxiques	Homme		
	souris		
Différenciation	Homme	Certains clonotypes du récepteur T (CDR3) partagés Probablement plus différencié	
	souris		
Récepteurs inhibiteurs	Homme		
	souris		
Rôle pronostique et prédictif de réponses aux anti-PD1	Homme	NON	OUI
Induit après vaccination intranasale	souris	NON	OUI

Tableau 1. Hétérogénéité phénotypique et fonctionnelle des sous-populations de lymphocytes T résidents mémoires CD8⁺ (CD8 T_{RM}) CD103⁻ CD49a⁺ et CD103⁺ CD49a⁺ dans les poumons de personnes atteintes d'un cancer bronchique « non à petites cellules », ou de souris (après vaccination intranasale, infection virale, ou avec un adénocarcinome) [5, 6, 22].

sous l'influence de signaux du microenvironnement, se différencieraient en lymphocytes T_{RM} à longue durée de vie, tandis que dans l'autre, des lymphocytes T naïfs seraient préconditionnés par le TGFβ produit par des cellules dendritiques dans le ganglion lymphatique pour se différencier préférentiellement en lymphocytes T_{RM} dans les tissus.

Le TGFβ jouerait notamment un rôle important dans la différenciation des lymphocytes T_{RM} CD103⁺, et l'acide rétinoïque, seul ou en combinaison avec le TGFβ selon les tissus, influencerait la différenciation des lymphocytes T_{RM} [11]. D'autres molécules produites par les cellules dendritiques (interleukine-2, interleukine-15, CD24) influencent également la production de lymphocytes T_{RM}. Leur rôle dépend également du tissu considéré. L'interleukine-15, qui diminue l'expression des signaux de sortie du tissu des lymphocytes T (S1PR1, KLF2, CCR7), est indispensable pour la différenciation des lymphocytes T_{RM} du poumon, de la peau et du foie, mais pas pour

celle des lymphocytes T_{RM} de l'intestin. Chez la souris, la différenciation des lymphocytes T_{RM}1 dépend de l'axe Hobit-interleukine-15-Tbet, tandis que celle des lymphocytes T_{RM}17 implique les protéines ICOS, le facteur de transcription c-maf (*musculoaponeurotic fibrosarcoma*) et l'interleukine-7.

Différents arguments plaident en faveur d'une origine commune des différentes populations de lymphocytes T mémoires, dont les lymphocytes T_{RM} [1]. Les lymphocytes T effecteurs, centraux et mémoires, ainsi que les lymphocytes T_{RM} partagent des séquences hypervariables de leur récepteur T (CDR3) [5]. Les lymphocytes T_{RM} CD103⁻, CD49a⁺ pourraient représenter les progéniteurs des lymphocytes T_{RM} CD103⁺. En effet, l'expression de CD49a apparaît d'abord, dans les ganglions lymphatiques, tandis que celle de CD103 apparaît plus tardivement, dans les tissus [12]. La population T_{RM}1 (CD103⁺, CD49a⁺), moins plastique que la population TRM17, correspondrait à une différenciation terminale des lymphocytes T_{RM}.

Rôle des lymphocytes T mémoires résidents dans l'efficacité de la vaccination anti-tumorale

Le rôle crucial des lymphocytes T_{RM} pour l'efficacité de la vaccination anti-tumorale a été montré par différentes approches expérimentales : déplétion sélective des lymphocytes T circulants, inhibition de la sortie des lymphocytes T du ganglion lymphatique, expérience de parabiose¹ [13, 14]. Des conclusions similaires ont été rapportées sur l'importance des lymphocytes T_{RM} pour l'efficacité de vaccins contre des agents infectieux. Néanmoins, dans le cas d'une vaccination thérapeutique contre le cancer, les résultats d'expériences de parabiose ont montré que les lymphocytes T circulants et les lymphocytes T_{RM} permettent de réduire la croissance tumorale, et que la présence de lymphocytes T_{RM} en plus des lymphocytes T circulants augmente le contrôle de la

¹ Greffe réalisée à des fins expérimentales, par laquelle on soude l'un à l'autre deux organismes pour établir entre eux des échanges physiologiques par voie sanguine.

croissance tumorale, suggérant une coopération cellulaire entre ces deux types de lymphocytes [1].

Dans des modèles de cancer du poumon ou des voies aérodigestives supérieures, seul le vaccin administré par voie intranasale a induit des lymphocytes T_{RM} (CD103⁺, CD49a⁺) dans le poumon, tandis qu'une immunisation avec le même vaccin administré par voie intramusculaire ou sous-cutanée n'a induit que des lymphocytes T_{RM} CD49a⁺, CD103⁻ [13]. Or, le mécanisme d'action de ces vaccins contre le cancer dépend de leur capacité d'induire des lymphocytes T_{RM} , coexprimant CD103 et CD49a. Une vaccination par voie intranasale contre les cancers de la sphère ORL ou du poumon s'est d'ailleurs avérée beaucoup plus efficace que la vaccination par la voie intramusculaire pour inhiber la croissance tumorale. Il semble donc que toutes les populations de lymphocytes T_{RM} ne sont pas équivalentes en termes de protection contre le développement du cancer [5, 14].

Ces résultats pourraient être extrapolables à la vaccination anti-infectieuse. Ainsi, il a été montré, chez la souris, qu'une vaccination par de l'ARNm contre le virus influenza A induisait des lymphocytes T_{RM} seulement si le vaccin était administré par voie intranasale [15].

Rôle des lymphocytes T mémoires résidents dans l'immunothérapie du cancer

Pour de très nombreux cancers, l'infiltration de la tumeur par les lymphocyte T_{RM} exprimant CD103 est associée à un bon pronostic [2]. La localisation des lymphocytes T_{RM} en étroite interaction avec les cellules tumorales renforce cet effet favorable sur le pronostic chez des patients atteints de mélanome, de cancer du poumon et de cancer de l'endomètre. Chez des patients atteints d'un cancer du côlon avec métastases hépatiques, seule la sous-population de lymphocytes T_{RM} coexprimant CD103 et CD69 a été associée à une survie prolongée [16].

Plus récemment, il a été rapporté que l'infiltration de la tumeur par les lym-

phocytes T_{RM} exprimant CD103 avant une immunothérapie par anticorps anti-PD-1 ou anti-PD-L1 était corrélée avec une survie prolongée chez des patients atteints de mélanome, de cancers du poumon, du sein, du foie, de l'œsophage, ou de l'estomac [2]. Nous avons montré la présence de plusieurs sous-populations distinctes de lymphocytes T_{RM} dans les tumeurs provenant de patients atteints de cancer du poumon « non à petites cellules », dont l'une exprimant uniquement CD49a (CD103⁻) et l'autre exprimant conjointement CD103 et CD49a. Seule la sous-population de T_{RM} coexprimant CD103 et CD49a permettait de prédire la réponse à l'immunothérapie par anticorps anti-PD-1, aussi bien en première ligne qu'en deuxième ligne de traitement. Dans une analyse multivariée incluant PD-L1 et différents paramètres cliniques, la présence de cette sous-population de lymphocytes T_{RM} restait associée à la prédiction de la réponse clinique à l'immunothérapie [5]. Il semble donc que seule une population particulière de lymphocytes T_{RM} co-exprimant CD103 et CD49 constitue un biomarqueur prédictif de la réponse à l'immunothérapie. Ce résultat renforce les conclusions d'une étude précédente qui avait montré que les lymphocytes T_{RM} proliféraient dans le microenvironnement tumoral après une immunothérapie par des anticorps anti-PD-1 ou anti-PD-L1 chez des patients atteints de mélanome, de cancers du poumon, des voies aérodigestives supérieures, du sein, ou de l'œsophage. La population de lymphocytes T_{RM} qui s'amplifiait le plus après ces traitements était celle exprimant le marqueur CD103, et l'expansion de cette sous-population était associée à un bon pronostic [17].

La population de ces lymphocytes T_{RM} présents dans le microenvironnement tumoral semble également enrichie en lymphocytes T spécifiques de la tumeur. Ainsi, les lymphocytes T_{RM} intratumoraux de femmes atteintes de cancer du sein, isolés *in vitro* et traités par des anticorps anti-PD-1 ou anti-CTLA-4, prolifèrent au contact de la cellule cancé-

reuse et produisent des cytokines [18]. Le marqueur CD39 identifie des lymphocytes T_{RM} reconnaissant spécifiquement les cellules tumorales.

Il restait à déterminer si l'expansion de ces lymphocytes T_{RM} provenait de clones préexistants dans le microenvironnement tumoral, ou de nouveaux clones induits par le traitement. Deux études ont montré que les lymphocytes T_{RM} qui proliféraient après le traitement présentaient des récepteurs T communs avec des clones de lymphocytes T présents dans le microenvironnement tumoral avant le traitement [17, 19]. Néanmoins, d'autres études, notamment dans des modèles murins, ont montré que les lymphocytes T_{RM} qui se multiplient dans le microenvironnement tumoral après le traitement peuvent provenir des ganglions lymphatiques, après migration et colonisation de la tumeur [20, 21].

En résumé, les lymphocytes T_{RM} jouent un rôle essentiel dans l'immunosurveillance des tissus, ce qui en fait une première sentinelle de défense de l'organisme contre les infections et les cancers. La population des lymphocytes T_{RM} est en fait hétérogène, et les différentes sous-populations présentent des fonctionnalités différentes. Il semble que seules certaines sous-populations de lymphocytes T_{RM} exprimant CD103 soient associées à un bon pronostic en cas de cancer, et permettent de prédire la réponse à l'immunothérapie. Ces sous-populations de lymphocytes T_{RM} , induites par une vaccination anti-cancéreuse par la voie intranasale, mais pas par les voies intramusculaire ou sous-cutanée, sont impliquées dans le mécanisme d'action des vaccins anti-cancéreux, et constituent par ailleurs une cible des immunothérapies par anticorps anti-PD-1 ou anti-PD-L1. ♦

Role of resident memory T cell subpopulations in anti-tumour vaccination and cancer immunotherapy

LIENS D'INTÉRÊT

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

RÉFÉRENCES

1. Christo SN, Park SL, Mueller SN, *et al.* The multifaceted role of tissue-resident memory T cells. *Annu Rev Immunol* 2024 ; 42 : 317-45.
2. Damei I, Trickovic T, Mami-Chouaib F, *et al.* Tumor-resident memory T cells as a biomarker of the response to cancer immunotherapy. *Front Immunol* 2023 ; 14 : 1205984.
3. Milner JJ, Toma C, He Z, *et al.* Heterogenous populations of tissue-resident CD8⁺ T cells are generated in response to infection and malignancy. *Immunity* 2020 ; 52 : 808-24.e7.
4. Park SL, Christo SN, Wells AC, *et al.* Divergent molecular networks program functionally distinct CD8⁺ skin-resident memory T cells. *Science* 2023 ; 382 : 1073-9.
5. Paolini L, Tran T, Corgnac S, *et al.* Differential predictive value of resident memory CD8⁺ T cell subpopulations in patients with non-small-cell lung cancer treated by immunotherapy. *J Immunother Cancer* 2024 ; 12 : e009440.
6. Reilly EC, Sportiello M, Emo KL, *et al.* CD49a identifies polyfunctional memory CD8 T cell subsets that persist in the lungs after influenza infection. *Front Immunol* 2021 ; 12 : 728669.
7. Benhamouda N, Sam I, Epailard N, *et al.* Plasma CD27, a surrogate of the intratumoral CD27-CD70 interaction, correlates with immunotherapy resistance in renal cell carcinoma. *Clin Cancer Res* 2022 ; 28 : 4983-94.
8. Sam I, Benhamouda N, Biard L, *et al.* Soluble CD27 differentially predicts resistance to anti-PD1 alone but not with anti-CTLA-4 in melanoma. *EMBO Mol Med* 2025 ; 17 : 909-22.
9. Sam I, Ben Hamouda N, Alkatrib M, *et al.* The CD70-CD27 axis in cancer immunotherapy: Predictive biomarker and therapeutic target. *Clin Cancer Res* 2025 ; 31 : 2872-81.
10. Cheuk S, Schlums H, Gallais Sérézal I, *et al.* CD49a expression defines tissue-resident CD8⁺ T cells poised for cytotoxic function in human skin. *Immunity* 2017 ; 46 : 287-300.
11. Obers A, Poch T, Rodrigues G, *et al.* Retinoic acid and TGF- β orchestrate organ-specific programs of tissue residency. *Immunity* 2024 ; 57 : 2615-33.e10.
12. Murray T, Fuertes Marraco SA, Baumgaertner P, *et al.* Very late antigen-1 marks functional tumor-resident CD8 T cells and correlates with survival of melanoma patients. *Front Immunol* 2016 ; 7 .
13. Sandoval F, Terme M, Nizard M, *et al.* Mucosal imprinting of vaccine-induced CD8⁺ T cells is crucial to inhibit the growth of mucosal tumors. *Sci Transl Med* 2013 ; 5.
14. Nizard M, Roussel H, Diniz MO, *et al.* Induction of resident memory T cells enhances the efficacy of cancer vaccine. *Nat Commun* 2017 ; 8 : 15221.
15. Künzli M, O'Flanagan SD, LaRue M, *et al.* Route of self-amplifying mRNA vaccination modulates the establishment of pulmonary resident memory CD8 and CD4 T cells. *Sci Immunol* 2022 ; 7 : eadd3075.
16. Abdeljaoued S, Doussot A, Kroemer M, *et al.* Liver metastases of colorectal cancer contain different subsets of tissue-resident memory CD8 T cells correlated with a distinct risk of relapse following surgery. *Onc Immunology* 2025 ; 14 : 2455176.
17. Luoma AM, Suo S, Wang Y, *et al.* Tissue-resident memory and circulating T cells are early responders to pre-surgical cancer immunotherapy. *Cell* 2022 ; 185 : 2918-35.e29.
18. Lee YJ, Kim JY, Jeon SH, *et al.* CD39⁺ tissue-resident memory CD8⁺ T cells with a clonal overlap across compartments mediate antitumor immunity in breast cancer. *Sci Immunol* 2022 ; 7 : eabn8390.
19. Pai JA, Hellmann MD, Sauter JL, *et al.* Lineage tracing reveals clonal progenitors and long-term persistence of tumor-specific T cells during immune checkpoint blockade. *Cancer Cell* 2023 ; 41 : 776-90.e7.
20. Nagasaki J, Inozume T, Sax N, *et al.* PD-1 blockade therapy promotes infiltration of tumor-attacking exhausted T cell clonotypes. *Cell Rep* 2022 ; 38 : 110331.
21. Connolly KA, Kuchroo M, Venkat A, *et al.* A reservoir of stem-like CD8⁺ T cells in the tumor-draining lymph node preserves the ongoing antitumor immune response. *Sci Immunol* 2021 ; 6 : eabg7836.
22. Burger ML, Cruz AM, Crossland GE, *et al.* Antigen dominance hierarchies shape TCF1⁺ progenitor CD8 T cell phenotypes in tumors. *Cell* 2021 ; 184 : 4996-5014.e26.