UNIVERSITÉ DE TOURS

ÉCOLE DOCTORALE : SSBCV

Centre d'Étude des Pathologies Respiratoires (CEPR) – INSERM UMR 1100

THÈSE présentée par :

Émilie BARSAC

soutenue le : 27 **novembre 2024**

pour obtenir le grade de : **Docteur de l'université de Tours**
Discipline/ Spécialité : Biologie/Immunologie

Étude de l'impact des lymphocytes MAIT au cours de pneumonies à pneumocoque

THÈSE dirigée par :

Dr BARANEK Thomas	Maître de conférences, Université de Tours
Dr PAGET Christophe	Directeur de recherche, Université de Tours

RAPPORTEURS :

Dr LEGOUX François	Chargé de recherche, Université de Rennes
Dr SIRARD Jean-Claude	Directeur de recherche, Institut Pasteur de Lille

---

JURY : ***(directeurs, rapporteurs, examinateurs)***

Dr BARANEK Thomas	Maître de conférences, Université de Tours
Dr PAGET Christophe	Directeur de recherche, Université de Tours
Dr LEGOUX François	Chargé de recherche, Université de Rennes
Dr SIRARD Jean-Claude	Directeur de recherche, Institut Pasteur de Lille
Dr LEITE-DE-MORAES Maria	Directrice de recherche, Institut Necker Enfants Malades
Dr WINTER Nathalie	Présidente du jury, Directrice de recherche, INRAE Nouzilly

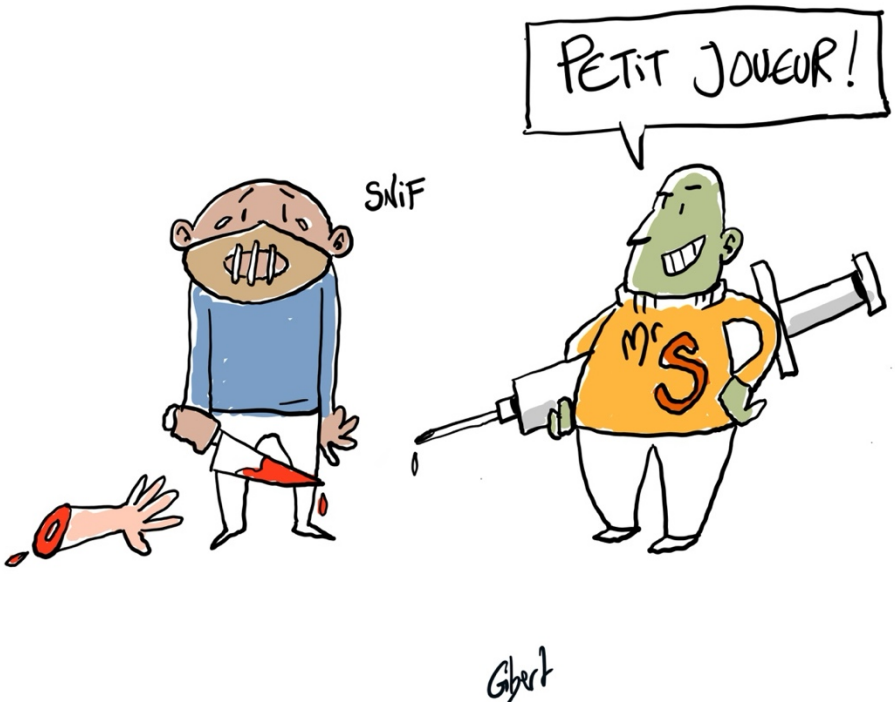


Illustration de Ma thèse en 180 secondes, Finale régionale 2021, Pierre Gibert

Remerciements

Ce manuscrit de thèse représente l'aboutissement de quatre années de travail d'équipe, de discussions scientifiques enrichissantes et d'un apprentissage ininterrompu. Cependant, il ne peut à lui seul traduire toutes les rencontres et expériences vécues qui ont beaucoup contribué à cette parenthèse doctorale. Je tiens donc à exprimer ma profonde gratitude envers toutes les personnes qui, de près ou de loin, ont participé à rendre cette aventure possible et si agréable.

Je tenais tout d'abord à remercier les membres du jury : le Pr Jean-Claude Sirard et le Dr François Legoux d'avoir accepté d'évaluer ce travail de thèse en tant que rapporteurs. Je remercie également la Dr Maria Leite-Moraes et la Dr Nathalie Winter pour leur travail d'examinatrice.

Christophe Paget et Thomas Baranek, il m'est difficile de dissocier ces remerciements tant votre co-encadrement sur ce doctorat a été réussi, ce projet de thèse, initialement prévu pour durer un an, s'est révélé plus exigeant, nous engageant dans quatre années de travail intense. Grâce à vous, l'histoire n'en est que plus belle. Je réalise pleinement la chance que j'ai eue d'avoir des directeurs de thèse qui m'ont accompagnée, formée scientifiquement, et soutenue (en particulier au cours de cette dernière année). Tout le monde ne peut pas se vanter d'avoir des encadrants prêts à aider à l'animalerie, peu importe l'heure. Merci sincèrement pour tout, même vos blagues de papa auront participé à rendre cette thèse inoubliable.

Je tiens aussi à exprimer ma gratitude à Mustapha Si-Tahar, directeur du laboratoire, pour sa bienveillance, son soutien et toutes les longues discussions que nous avons pu avoir tout au long de cette thèse.

Ma première visite au laboratoire avait été marquée par cette phrase de Christophe : « Emilie, voici Loïc, vous allez travailler ensemble en permanence, tu as intérêt à bien t'entendre avec lui ». Quatre ans après, le bilan est là : tu es effectivement la personne que j'ai le plus vue et je crois que, collégialement, ça ne s'est pas si mal passé. Loïc, merci de m'avoir accompagnée pendant ces nombreuses expériences sans te soucier de l'heure, du nombre d'échantillons et des mix prévus. Notre travail en équipe ne s'arrête pas là et se résume également à des vannes et idées pourries, des pauses café/clopes, de la nourriture à grande échelle et du badminton de laboratoire. Cette thèse aurait été vachement plus fade si on n'avait pas bossé ensemble et surtout le projet n'aurait pas pu être aussi aboutit, alors merci beaucoup pour tout.

REMERCIEMENTS

Dr[2] Chesnay, ces trois ans et demi de vie commune dans le laboratoire auront soit été indispensables à ma santé mentale, soit l'auront détériorée, difficile à dire ! Notre bureau restera à jamais identifié par sa singularité et son esprit scientifique décalé et Dominique en est la preuve. Toutes mes félicitations pour m'avoir supportée, accompagnée sur ses longues soirées de boulot et ses visites inopinées, tes chants d'espoir auront été entendus et nécessaires, merci beaucoup pour tout. En espérant t'ambiancer sur ces derniers mots, comme tu as su m'ambiancer de nombreuses fois : Ding, ding, dong.

Cathy, comment remercier suffisamment une personne qui décroche son téléphone un dimanche à cause d'un problème d'hôtel, ou encore qui corrige encore et encore des erreurs de commandes ? Merci Cathy pour toute ton aide et ton soutien pendant toute la thèse, le projet a pu avancer à chaque fois grâce à toi. Merci Christelle et Cathy pour ses conversations dans ton bureau, je ne dis pas qu'on était toujours très bien reçu mais c'était toujours très plaisant.

Je remercie infiniment tous les membres de l'équipe 4 du CEPR : Albanne, Anne-Sophie, Antoine, Cannelle, Fabian, Guy, Matthieu, Pierre, Roxanne, Simon, Valérie, Yanis (et tes chansons pourries) et Youenn pour votre bonne humeur, nos discussions et l'ambiance incroyable. Guy, un grand merci pour toute l'énergie que tu as consacrée à m'expliquer les analyses R, pour le temps passé sur mes données transcriptomiques ; le papier et moi-même te remercions. Antoine, j'ai eu énormément de chance de travailler 8 mois avec une personne comme toi sur ce projet de thèse, mais surtout, merci pour toutes nos discussions et ton soutien sans faille. Youenn, merci pour ta gentillesse, tous tes conseils et surtout tous les petits dej que tu ramenais. Albanne, tu as été ma dernière partenaire de bureau, alors merci pour nos moments de craquage, nos goûters à n'importe quelle heure, et surtout, pour m'avoir supportée pour cette dernière année. Et bien sûr, je n'oublie pas nos premières voisines du bâtiment Vialle : Julie et Juliette (et Sandra et ses petites visites), on ne pouvait vraiment pas rêver mieux pour ce déménagement ! Enfin, Marion, tu auras été une stagiaire en or, alors merci pour tous ces moments et ton implication dans le projet.

À tous les membres de l'équipe 1 avec lesquels j'ai eu la chance de travailler durant mes premières années de thèse mais également les derniers arrivés (Margaux, Delphine, Benoit, Charles, Sandrine, Quentin, Antoine, Guillaume), merci pour votre enthousiasme, votre énergie et ces moments mémorables partagés. Camille, à toutes ses conversations qui devaient durer 5 minutes et qui finalement se finissaient 1 heure après, c'était toujours un plaisir de discuter avec toi de sciences ou non. Et puis de façon imprévu, j'ai pu partager ces derniers moments

de thèse avec toi et ton soutien était crucial. Adeline, merci pour toutes les idées décalées qu'on a pu avoir, pour ton humour inimitable, tes blagues décalées du vendredi que tu sortais le lundi (je suis également obligée de remercier Clément pour avoir participé grandement à améliorer nos conditions d'hygiène compliquée durant l'année 2023). Virginie, merci pour ta gentillesse et surtout d'être toujours restée disponible et l'aide que tu m'as apportée pendant la thèse. Élise, merci de m'avoir accompagnée dans certaines de mes soirées au laboratoire, les manips passées plus rapidement en discutant. Sandra, c'était un plaisir de partager nos nocturnes dès tes premiers stages au labo, avec qui je vais pouvoir me trémousser maintenant. Raquel, I'd like to thank you sincerely for the three years we've spent together: the little evenings we've spent together, the moments we've shared in the office and the vacations we've taken together. I can't wait to share moments like that again. Charity, I never thought we could share so much in three months. It was a real pleasure working with you, so thank you for everything.

Aux membres de l'équipe 2 et 3, merci pour cette bonne ambiance, votre gentillesse et votre aide. Thomas S, à toutes ces discussions qu'on a pu avoir pendant ces 4 ans, c'était toujours ou presque hyper intéressant, merci sincèrement. Aux doctorants/post-doc de l'équipe 2 (Roxane, Thibault, Paul, Baptiste, Alexis), c'était toujours dans la joie qu'on retrouvait les personnes du sous-sol, merci pour votre aide. Roxane, je suis obligée de te remercier pour le temps que tu as pris à m'expliquer le côté obscur de la biochimie. Je ne peux malheureusement pas citer tous les membres du CEPR, sous peine de transformer cette thèse en 6ème tome d'Harry Potter, mais je tenais sincèrement à tous vous remercier pour ces quatre années : doctorants, post-doctorants, ingénieurs, assistants ingénieurs, chercheurs, cliniciens, stagiaires. J'ai eu énormément de chance d'apprendre à vos côtés et de partager tous ces moments de convivialité.

À ma famille et mes amis,

Élodie et Julie, à votre image, je vous écris ces remerciements mesurés et rationnels. Merci pour tous ces appels entre la Calédonie et la Guadeloupe qui me permettaient de voir les levés du soleil, à ces vocaux qui commençaient par des rires et qui égayaient ma journée et à nos sessions de retrouvailles entre la Bretagne et Paris. PS : je vais vous faire manger ce GIF avec des cailloux, cordialement !

Clara, Corentin, Cory, Laurie et Solenne, neuf ans après la licence pro, vous êtes toujours là. Nous avons partagé tant de moments importants au fil des ans de la Vendée à la Normandie en passant par l'Espagne, et j'espère que vous savez à quel point vous comptez

pour nous. Merci d'être notre seconde famille, les copains ! So et Le moche, merci de partager avec nous des moments avec votre petite famille, votre soutien est incroyable. Coco et Laurie, je suis obligée de vous remercier pour la route, pour nos weekends et vacances incroyables qui m'ont permis de déconnecter à chaque fois.

Clara, tu sais à quel point la thèse peut être mouvementée et tu n'as pas cessé d'être présente et de me soutenir tout au long de ces 4 ans. J'espère que tu réalises l'importance que tu as dans nos vies, continue de nous montrer le chemin petit gourou.

Les zouzous, on en aura parcouru du chemin depuis le master et nos soirées à l'appart. Et pourtant, vous continuez à être présents dans tous les moments importants, alors merci infiniment de continuer à me régaler avec vos conneries.

À ma plus vieille des copines, Émilie, merci d'avoir toujours été là pour moi et de continuer à l'être malgré la distance. Ce moment à Tours avec Greg, Leïla et toi aura été une pause temporelle indispensable à mon bien-être.

Mehdi, je n'ai pas de post-it sous la main mais je voulais tout de même te remercier de m'avoir poussée à poursuivre mes études. Si je fais cette thèse, c'est en grande partie grâce à toi, alors merci d'avoir été un chef en or et d'avoir cru en moi. Ce bouquin d'immuno, n'aura jamais autant servi que pendant cette thèse.

Mercé et Éric, un grand merci à vous pour votre soutien sans faille, vos petits mots d'encouragement, votre présence quotidienne et pour tous ces moments passés ensembles. J'ai vraiment trop de chance de vous avoir en belle-famille.

Vaness et José, merci infiniment pour tout ce que vous avez pu m'apporter durant ces quatre ans, pour toutes les petites attentions, pour ces moments passés ensembles et pour votre écoute et votre soutien. J'espère que vous réalisez l'impact que ce paquet de M&Ms a eu dans ma vie et dans l'écriture de ma thèse. Hâte de vivre les prochains moments avec vous.

À mes parents, merci de m'avoir soutenue dans cette aventure, pour vos petits messages et appels d'encouragements qui arrivaient à chaque fois au bon moment. Je pense que je ne me trompe pas si je dis que vous m'avez montré l'importance du travail et de la persévérance. Papa, en écrivant ce petit mot de remerciement dans ma thèse, ça me permet de savoir que tu es avec moi, même à 22 000 km.

Remerciements

Papy et Mamie, cette aventure a commencé avec vous, du concours pour la thèse jusqu'à l'annonce de l'obtention de mon contrat doctoral. Et elle ne pouvait pas mieux débuter qu'à vos côtés, vous qui avez toujours été là, nous soutenant dans toutes nos aventures. Que ce soit dans les moments de doutes ou les moments festifs, votre place dans notre vie est inestimable. Alors merci du fond du cœur pour tout ce que vous avez fait. Vous êtes, sans aucun doute, les meilleurs grands-parents qu'on puisse rêver d'avoir.

Mel et Pierre-Yves, merci infiniment pour votre soutien indéfectible, vos encouragements, pour cette playlist plaisir coupable de l'enfer (qui m'a accompagné pendant quelques soirées au labo) et pour tous ces moments passés ensembles qui à chaque fois permettait d'être une belle parenthèse dans cette thèse. Mel, merci à toi d'être mon modèle depuis 30 ans, d'être cette personne qui m'a toujours soutenue, protégée et énormément inspirée. Je sais que tu chercheras à minimiser ces mots, c'est justement pourquoi je tiens à les inscrire dans ma thèse. Ces mots peuvent sembler simples, mais ils reflètent une immense reconnaissance, car cette thèse, je la termine grâce à toi.

Vincent, ces quatre années de thèse ont confirmé une chose essentielle : tout le monde devrait avoir un Saint-Martin dans sa vie pour la rendre plus belle et plus fun. Et moi, j'ai une chance incroyable de t'avoir à mes côtés. Tu as été ce soutien indéfectible, ce petit coup de pouce qui m'a permis d'avancer depuis ma candidature à cette thèse jusqu'à l'écriture de ces remerciements et ma soutenance. Merci, du fond du cœur, d'être la personne qui a été tout simplement indispensable à l'aboutissement de cette thèse.

RÉSUMÉ

Streptococcus pneumoniae (ou pneumocoque) est responsable chaque année de plus d'un million de décès. Parmi les pathologies associées, ce diplocoque Gram positif est la cause majeure de pneumonies bactériennes communautaires chez les enfants de moins de 5 ans, les personnes âgées ou les patients immunodéprimés. À l'heure actuelle, de multiples axes de recherche se focalisent sur les mécanismes impliqués dans la réponse immunitaire anti-pneumocoque afin d'identifier des cibles thérapeutiques pertinentes. De récentes études ont mis l'accent sur une population particulière de lymphocytes T principalement associée aux muqueuses : les lymphocytes MAIT pour *Mucosal-Associated Invariant T cells*. Ces cellules ont été décrites comme jouant un rôle clé dans différents modèles de pneumonies via leurs propriétés cytotoxiques et immunorégulatrices . Néanmoins, leur rôle dans les infections à pneumocoque reste élusif.

Ce travail de thèse a eu pour objectif principal de mieux comprendre les mécanismes d'activation, les fonctions et l'importance des lymphocytes MAIT lors d'une pneumonie à pneumocoques en utilisant une approche translationnelle combinant une étude clinique et un modèle murin pertinent. De plus, nous avons évalué, dans un modèle préclinique, la pertinence de cibler spécifiquement les lymphocytes MAIT pour lutter contre une pneumonie létale à pneumocoque.

Les résultats de l'étude clinique ont montré que les patients atteints de pneumonies sévères à pneumocoques présentent une chute drastique de la fréquence des lymphocytes MAIT circulants, associée à une surexpression de CD69 et PD-1 (reflet de l'activation de ces cellules) comparées à ceux retrouvés dans les groupes contrôles. De plus, leur profil d'activation est corrélé avec plusieurs paramètres cliniques associés à la sévérité de la pneumonie. Ainsi, ces données suggèrent un rôle des lymphocytes MAIT dans les pneumonies à pneumocoques. Nous avons alors exploré plus précisément le rôle de ces cellules dans un modèle expérimental murin d'infection à pneumocoque. Nos résultats indiquent que les lymphocytes MAIT pulmonaires s'activent rapidement après une infection aboutissant à la synthèse de différents médiateurs inflammatoires antimicrobiens. Cette activation repose sur l'intégration de signaux dépendants du TCR (reconnaissance spécifique d'un ligand dérivé de la riboflavine) et indépendants du TCR (cytokines). De façon intéressante, des souris déficientes en lymphocytes MAIT présentent un défaut dans le contrôle de la dissémination du pneumocoque résultant en une mortalité accrue. En lien, l'absence de lymphocytes MAIT conduisait à une altération des fonctions des phagocytes notamment les neutrophiles, une population clé dans la clairance de la bactérie. Nous avons également mis en évidence, via une approche d'analyse en cellule unique (scRNA-Seq), une reprogrammation transcriptionnelle des lymphocytes MAIT au cours de l'infection à pneumocoque. Ces données indiquent l'acquisition d'un programme transcriptionnel spécialisé dans l'activité anti-infectieuse. Enfin, une instillation prophylactique de l'antigène spécifique des lymphocytes MAIT (5-OP-RU) suffit à protéger les souris d'une infection létale à pneumocoque, un phénotype associé à un recrutement de neutrophiles et un meilleur contrôle de la charge bactérienne.

Ainsi, notre étude a montré pour la première fois que les lymphocytes MAIT jouent un rôle protecteur dans le contexte d'une infection bactérienne à Gram positif. De plus, nos données montrent que les lymphocytes MAIT pourraient constituer des cibles thérapeutiques prometteuses dans le contrôle des infections respiratoires sévères.

ABSTRACT

Streptococcus pneumoniae (or pneumococcus) is responsible for over a million deaths per year. Among associated pathologies, this Gram-positive diplococcus is the leading cause of community-acquired bacterial pneumonia in children under 5 years old, the elderly and immunocompromised patients. At this time, multiple research projects investigate the mechanisms involved in the anti-pneumococcal immune response to identify appealing novel therapeutic targets. Recent studies have focused on a particular population of T lymphocytes mainly associated with mucosal tissue: MAIT cells (Mucosal Associated Invariant T cells). These cells have been described to play a key role in various models of pneumonia via their cytotoxic and immunoregulatory properties. However, their role in pneumococcal infections remains elusive.

The main aim of this thesis work was to improve our understanding of the activation mechanisms, functions, and importance of MAIT cells in pneumococcal pneumonia, using a translational approach combining a clinical study and a relevant experimental mouse model. In addition, we evaluated, in a preclinical model, the relevance of specifically targeting MAIT cells to prevent a lethal pneumococcal pneumonia.

The results of the clinical study showed a drastic decrease of circulating MAIT cell frequency in patients with severe pneumococcal pneumonia. In addition, residual MAIT cells exhibit overexpression of CD69 (reflecting activation of these cells) compared with those found in control groups. Moreover, their activation profile correlated with several clinical parameters associated with the severity of pneumonia. These data suggest a role for MAIT lymphocytes in pneumococcal pneumonia.

Then, we explored more precisely the role of these cells in an experimental murine model of pneumococcal infection. Our results indicate that pulmonary MAIT cells become rapidly activated after infection, leading to the production of various antimicrobial mediators. This activation relies on both TCR-dependent (specific recognition of a riboflavin-derived ligand) and TCR-independent (cytokines) signals. Interestingly, MAIT cell-deficient mice display an alteration in the control of pneumococcal dissemination, resulting in increased mortality. Related to this, the absence of MAIT cells led to impaired phagocyte functions including neutrophils, a key population in bacterial clearance. Using a single-cell transcriptomic analysis approach (scRNA-Seq), we also demonstrated a transcriptional reprograming of MAIT cells during pneumococcal infection associated with potent anti-infective properties. Finally, prophylactic instillation of MAIT cell-specific antigen (5-OP-RU) was sufficient to protect mice from lethal pneumococcal infection, a phenotype associated with prompt recruitment of neutrophils and better bacterial containment.

Thus, our study described for the first time a protective role of MAIT cells in the context of Gram-positive bacterial infection. Furthermore, our data show that MAIT cells could be promising therapeutic targets in the control of severe respiratory infections.

5-A-RU : 5-amino-6-D-ribitylaminouracile

5-OE-RU : 5-(2-oxoethylideneamino) 6-D-ribitylaminouracile

5-OP-RU : 5-(2-oxopropylideneamino) 6-D-ribitylaminouracile

6-FP : 6-formylptérine

Ac-6-FP : Acétyl-6-formylptérine

ADN : Acide Désoxiribonucléique

αGalCer : α-Galactosylceramide

Ags : Antigènes

AIM2 : Absent in melanoma 2

ALR : AIM2-like receptor

AREG : Amphiregulin

ARN : Acide ribonucléique

AT : aspiration trachéale

β2m : β2-microglobuline

BgaA : β-galactosidase A

BMDM : Bone marrow-derived macrophages

BPCO : Bronchopneumopathie chronique obstructive

Cbp : Choline-binding protein

CCR : C-C chemokine receptor

CD : Cluster Differentiation

CDR : Complementarity Determining Region

CLR : C-type lectin receptors

CMH : Complexe majeur d'histocompatibilité

COVID : Coronavirus disease

CPA : oCellule présentatrice d'antigènes

DAMPs: Damage-associated molecular patterns

DN : Double négatif

DP : Double positif

Erg2 : Early growth response 2

γδT : gamma delta T cells

FHL2 : Four-and-a-half LIM

GAPDH : Glyceraldéhyde-3-phosphate déhydrogénase

GF : Germ free

GM-CSF : Granulocyte Macrophage Colony-Stimulating Factor

GTP : Guanosine-5'-triphosphate

Gzm : granzyme

IAV : Influenza A virus

IFNAR : Interferon-alpha/beta receptor

IFN : Interféron

Ig : Immunoglobuline

IL : Interleukine

ILC : Innate lymphoid cell

LAMP1 : Lysosomal associated membrane protein 1

LBA : Lavage bronchoalvéolaire

LPS : Lipopolysaccharide

MAIT : Mucosal associated invariant T cells

MAMPs : Microbe-associated molecular patterns

MARCO : Macrophage receptor with collagenous structure

MICI : Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

MIP-2 : Macrophage inflammatory protein-2

miRNA : micro ARN

MLB : Mannose-binding lectin

moDC : Monocyte-derived dendritic cells

MR1 : Major histocompatibility complex, class I-related

NanA : Neuraminidase A

NK : Natural Killer

iNKT : invariante Natural Killer T cells

NLR : Nod-like receptor

NLRP3 : Nucleotide-binding domain, leucine-rich-containing family, pyrin domain-containing-3

NOD : Nucleotide-binding oligomerization domain

OMS : Organisation mondiale de la santé

PAC : Pneumonie aiguë communautaire

PBMC : Peripheral blood mononuclear cells

PCV : Pneumococcal conjugate vaccine

PLZF : Promyelocytic Leukaemia Zinc Finger

PPV : Pneumococcal polysaccharide vaccine

PRR : Pattern recognition receptor

PsaA : Pneumococcal surface adhesin A

PspA : Pneumococcal surface protein A

RE : Réticulum endoplasmique

RIG-I : Retinoic acid-inducible gene I

RL-6-Me-7-OH : 7-hydroxy-6-methyl-8-D-ribityllumazine

RL-6,7-diMe : 6,7-dimethyl-8-ribityllumazine

RLR : RIG-I-like receptors

RNS : Reactive nitrogen species

RORγt : Retinoic acid Receptor-related orphan receptor γt

ROS : Reactive oxygen species

SAP : SLAM adaptator protein

SARS-CoV-2 : Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2

SLAM : Signaling lymphocytes activation molecule

SP : Surfactant protein

T-bet : T-box expressed in T cells

TCR : T cell Receptor

T_{FH} : T cells follicular helper

Tg : Transgénique

TLR : Toll like receptor

TNF : Tumor Necrosis Factor

TRAIL : Tumor-necrosis-factor related apoptosis inducing ligand

TRAJ : T cell receptor alpha junctional

TRAV : T cell receptor alpha variable

VDJ : Variable, Diversity, Joining

VEGF : Vascular entothelial growth factor

VIH : Virus de l'immunodéficience humaine

WT : wild type

Zmp1 : Zinc metalloprotease 1

LISTE DES FIGURES

FIGURE 1 : LIGANDS DE MR1 ET LEUR POTENTIEL D'ACTIVATION DES LYMPHOCYTES MAIT EN FONCTION DE LA CLASSE CHIMIQUE. 3

FIGURE 2 : APERÇU STRUCTUREL DE L'INTERACTION DE MR1 CHARGE AVEC DU 5-OP-RU ET LE TCR DES LYMPHOCYTES MAIT. 4

FIGURE 3 : DEVELOPPEMENT DES LYMPHOCYTES MAIT DANS LE THYMUS ET LES TISSUS PERIPHERIQUES 8

FIGURE 4 : REPRESENTATION DES MARQUEURS DE SURFACE DES LYMPHOCYTES MAIT. 11

FIGURE 5 : DISTRIBUTION DES LYMPHOCYTES MAIT CHEZ L'HOMME ET LA SOURIS 12

FIGURE 6 : VOIE DE BIOSYNTHESE DE LA RIBOFLAVINE ET FORMATION DES ANTIGENES METABOLIQUES D'ORIGINE MICROBIENNE 15

FIGURE 7 : RECONNAISSANCE DE LIGANDS ET VOIE DE TRANSPORT INTRACELLULAIRE DE LA MOLECULE MR1 16

FIGURE 8 : MECANISMES D'ACTIVATION ET FONCTIONS DES LYMPHOCYTES MAIT 18

FIGURE 9 : FONCTIONS ET CONTRIBUTION DES LYMPHOCYTES MAIT DANS DIVERSES PATHOLOGIES INFLAMMATOIRES ET AUTO-IMMUNES. 23

FIGURE 10 : DISTRIBUTION MONDIALE DES INFECTIONS RESPIRATOIRES BASSES D'ORIGINE BACTERIENNE EN FONCTION DE L'AGE. 30

FIGURE 11 : IMPLICATION DES FACTEURS DE VIRULENCE DANS LA COLONISATION ET L'INVASION DU PNEUMOCOQUE. 33

FIGURE 12 : MECANISMES DE RECONNAISSANCE DU PNEUMOCOQUE PAR LES PRR. 37

FIGURE 13 : ÉTUDE DU TRANSFERT DE LYMPHOCYTES MAIT EXPANDUS A PARTIR DE THYMUS CHEZ DES SOURIS C57BL/6J ET DES SOURIS B6-MAIT^{CAST} X MR1$^{-/-}$ INFECTEES PAR S. PNEUMONIAE. 135

FIGURE 14 : ÉTUDE COMPARATIVE DES SIGNATURES TRANSCRIPTIONNELLES DES LYMPHOCYTES MAIT COLLECTES A LA SUITE D'UNE INFECTION PNEUMOCOCCIQUE OU D'UNE INFECTION GRIPPALE. 137

FIGURE 15 : ÉTUDE DE L'EXPRESSION DE MIF PAR LES LYMPHOCYTES MAIT ET DE SA CONTRIBUTION DANS LA REPONSE ANTI-PNEUMOCOQUE. 140

FIGURE 16 : CARACTERISATION DU PROFIL D'ACTIVATION DES LYMPHOCYTES MAIT APRES ADMINISTRATION DE 5-OP-RU CHEZ LA SOURIS 143

FIGURE 17 : ÉTUDE DE L'ACTIVATION DES LYMPHOCYTES γδT ET iNKT PULMONAIRES APRES L'ADMINISTRATION DE 5-OP-RU CHEZ LA SOURIS ET DE L'IMPLICATION DES γδT DANS LA PROTECTION CONTRE LE PNEUMOCOQUE. 145

FIGURE 18 : DEVELOPPEMENT ET CARACTERISATION DU POTENTIEL D'ACTIVATION D'ANALOGUE DU 5-OP-RU. 147

SOMMAIRE

INTRODUCTION 1

CHAPITRE I : LES LYMPHOCYTES MAIT 1

A. Découvertes et caractéristiques générales des lymphocytes MAIT 1

1.Découverte des lymphocytes MAIT 1

2.Molécule MR1 2

3.Ligands MR1 3

4.Outils biologiques permettant l'étude des lymphocytes MAIT 5

B. Ontogénie des lymphocytes MAIT 7

1.Développement 7

2.Contrôle transcriptionnel 7

3.Contrôle par le microbiote 9

4.Fréquence, distribution tissulaire et phénotype des lymphocytes MAIT 10

C. Mécanismes d'activation des lymphocytes MAIT 14

D. Fonctions immunomodulatrices et effectrices 18

E. Rôles des lymphocytes MAIT en physiologie et physiopathologie 20

1.Homéostasie et réparation tissulaire 20

2.Cancer 21

3.Inflammation chronique et auto-immunité 22

4.Infections 24

5. Lymphocytes MAIT et potentiel immunothérapeutique 27

CHAPITRE II : PNEUMOCOQUE (*STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE*) 29

A. Épidémiologie et pathologies associées 29

B. Enjeux des traitements prophylactiques et thérapeutiques 31

C. Implication des facteurs de virulence dans la pathogenèse 32

1.Transmission 32

2.De la colonisation à l'invasion 33

D. Réponse anti-pneumocoque et échappement bactérien 35

1.Réponse immunitaire de la barrière épithéliale pulmonaire 35

a.Mucus 35

b.Système du complément 35

c.Les protéines du surfactant 36

d.Pattern Recognition Receptors (PRR) 36

2.Acteurs cellulaires de la réponse immunitaire 38
a.Macrophages alvéolaires 38
b.Neutrophiles 39
c.Lymphocytes Natural killer 41
d.Lymphocytes iNKT et lymphocytes γδT 42
3.Les lymphocytes MAIT et pneumocoque 44
OBJECTIFS DE THÈSE 46
RÉSULTATS 47
DISCUSSION ET PERSPECTIVES 132
Partie I : Étude des lymphocytes MAIT humains dans des pneumonies bactériennes sévères 132
Partie II : Mécanismes d'activation et profils fonctionnels des lymphocytes MAIT dans un modèle d'infection aiguë à *S. pneumoniae* 133
Partie III : Étude du potentiel immunothérapeutique des lymphocytes MAIT 142
CONCLUSION 149
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES 150
ANNEXE 172

INTRODUCTION

Chapitre I : Les lymphocytes MAIT

A. Découvertes et caractéristiques générales des lymphocytes MAIT

1. Découverte des lymphocytes MAIT

La fin des années 80 a vu apparaitre les premiers travaux sur des populations de lymphocytes T dits « non conventionnels » (Kusunoki et al. 1992; Londei et al. 1989; Porcelli et al. 1993). Ces populations retrouvées dans le sang circulant de plusieurs donneurs sains se définissaient par un phénotype de cellules doubles négatives (DN) : $CD4^-$ et $CD8^-$ et exprimant un répertoire TCR limité caractérisé par l'utilisation préférentielle de chaines TCRα invariantes (Porcelli et al., 1993). Le clonage et le séquençage du répertoire TCRα de ces lymphocytes T DN ont permis d'identifier deux réarrangements invariants : Vα24-Jα18 (TRAV10-TRAJ18) et Vα7.2-Jα33 (TRAV1-2-TRAJ33). Le réarrangement TRAV10-TRAJ18 est aujourd'hui associé aux lymphocytes T Natural Killer (NKT) alors que le réarrangement TRAV1-2-TRAJ33 fut par la suite associé à une population particulière, nommée lymphocytes T invariants associés aux muqueuses (MAIT). Concernant le répertoire TCRβ, celui-ci était oligoclonal avec un enrichissement des segments Vβ2 (TRBV2) et Vβ13 (TRBV13) (Porcelli et., 1993). L'identification d'un TCR présentant une diversité limitée à la surface des lymphocytes MAIT suggérait alors l'hypothèse d'un antigène (Ag) associé conservé.

À la fin des années 90, un tournant dans les travaux sur les lymphocytes MAIT fut la découverte de séquences TCRα orthologues chez la souris et le bovin : Vα19-Jα33 (TRAV1-TRAJ33) (Tilloy et al. 1999). À l'instar de l'Homme, la population murine exprimait un répertoire TCRβ limité incluant un enrichissement pour les segments Vβ6 et Vβ8 chez la souris (Porcelli et al. 1993; Tilloy et al. 1999). Ces données indiquaient alors une conservation de cette population dans différentes espèces suggérant un rôle clé de ces cellules dans l'immunité des mammifères.

Il faudra toutefois attendre 2003 pour que le terme de *Mucosal-Associated Invariant T cells* (MAIT) soit proposé par l'équipe d'Olivier Lantz pour définir cette population, en raison de leur enrichissement dans la muqueuse intestinale (Tilloy et al. 1999; Treiner et al. 2003). En effet, l'étude de biopsies humaines et murines démontre la forte expression du réarrangement TRAV1-2-TRAJ33 spécifique du TCRα des lymphocytes MAIT dans l'intestin notamment dans la lamina propria et les plaques de Peyer. De plus, cette étude apporte la preuve

que les lymphocytes MAIT sont sélectionnés et/ou restreints à MR1 (*Major histocompatibility complex, class I-related* en anglais), une molécule monomorphe apparentée au complexe majeur d'histocompatibilité de classe I et fortement conservé chez les mammifères (Treiner et al., 2003). De plus, la quasi-absence de lymphocytes MAIT dans des souris axéniques suggérait déjà un rôle important du microbiote dans la sélection et/ou l'expansion de ces cellules.

Ainsi, ces recherches ont été pionnières dans l'étude de la biologie des lymphocytes MAIT et ont permis de mettre en lumière des notions clés que nous décrirons tout au long de ce manuscrit.

2. Molécule MR1

Comme présenté ci-dessus, MR1 est une molécule quasi-monomorphique, apparentée à la famille des molécules de CMH de classe I, et codée par le gène *MR1/Mr1*. La molécule MR1 est apparue chez les mammifères il y a 170 millions d'années et représente le gène le plus conservé des molécules de CMH de classe Ib (Boudinot et al. 2016). Ainsi, la séquence d'acides aminés de MR1 chez l'Homme présente environ 90 % d'homologie avec celle de la souris. En guise d'exemple, le gène codant la protéine CD1d (élément de restriction des lymphocytes NKT) possède « uniquement » 70 % d'homologie entre la séquence humaine et murine (Boudinot et al. 2016; Lantz et Legoux 2018; Riegert, Wanner, et Bahram 1998; Tilloy et al. 1999). Les études préliminaires sur les lymphocytes MAIT ont également décrit une coévolution des gènes invariants du TCR (TRAV1) et de la molécule MR1. De façon intéressante, le gène codant pour la protéine MR1 a été perdu 3 fois au cours de l'évolution de mammifères : chez les tatous, les carnivores (chat, chien et pandas) et les lagomorphes (lapins). Ainsi, ces espèces ne présentent pas de lymphocytes MAIT confirmant une pression d'évolution entre MR1 et les cellules TRAV1^{+}. Ces données suggèrent également que la fonction principale de MR1 est associée à la biologie des lymphocytes MAIT.

À l'instar des molécules de CMH de classe I, la molécule MR1 est composée d'une chaine lourde à trois domaines α associée de façon non covalente à la β2-microglobuline (β2m). Les domaines α1 et α2 constituent le site d'ancrage des ligands et leur conservation au cours de l'évolution reflète l'importance de leurs compositions dans la liaison des molécules. Plus spécifiquement, les hélices α1 et α2 forment deux compartiments : la poche A' et la poche F' (Kjer-Nielsen et al. 2012). La poche A' est constituée de résidus polaires et aromatiques conservés et essentiels à la liaison des ligands de MR1 (Corbett et al. 2014; Keller, Corbett, et al. 2017; Kjer-Nielsen et al. 2012). Concernant la poche F', aucun ligand n'a été identifié à ce

jour. Ainsi, son rôle dans la biologie des lymphocytes MAIT, ou d'autres sous-types de lymphocytes reste indéterminé. Bien que l'expression protéique de MR1 ait été décrite dans de nombreuses lignées cellulaires et tissus (Huang et al. 2008), seule une très faible proportion de la protéine est retrouvée à la surface des cellules à l'état basal. Les mécanismes de régulation de l'expression de la molécule MR1 seront décrits par la suite dans la partie dédiée aux mécanismes d'activation des lymphocytes MAIT.

3. *Ligands MR1*

Contrairement aux molécules de CMH classiques hautement polymorphes, le caractère monomorphe de MR1 suggère un répertoire antigénique restreint et potentiellement l'implication d'une nouvelle classe d'Ags, à l'instar des molécules de la famille CD1 (**Figure 1**).

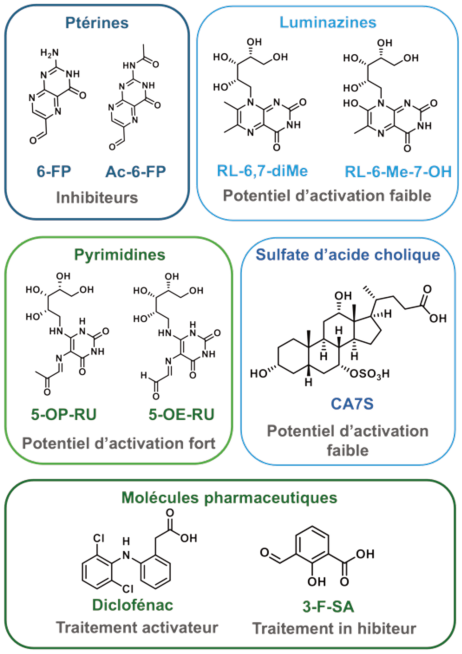


Figure 1 : Ligands de MR1 et leur potentiel d'activation des lymphocytes MAIT en fonction de la classe chimique. Adaptée de Veerapen et al. 2021.

Le premier ligand de MR1 identifié fut le 6-formylptérine (6-FP), un intermédiaire de l'acide folique (vitamine B9) capable de s'associer avec une forte affinité au complexe MR1-β2m (Kjer-Nielsen et al. 2012). De façon intéressante, plusieurs études ont montré que la présentation du 6-FP et de ses dérivés, tels que l'acétyl-6-formylptérine (Ac-6-FP), n'entrainait pas l'activation des lymphocytes MAIT (Keller, Eckle, et al. 2017; Kjer-Nielsen et al. 2012). Il faudra alors attendre 2014 pour que Corbett et ses collaborateurs caractérisent les premiers métabolites activateurs des lymphocytes MAIT. Ces Ags dérivent de précurseurs de la voie de biosynthèse de la riboflavine (vitamine B2), une vitamine produite uniquement par des

microbes tels que de nombreuses espèces de bactéries et de champignons (Corbett et al. 2014; Soudais et al. 2015). Ces ligands activateurs proviennent d'une réaction non enzymatique d'un des intermédiaires de la riboflavine, le 5-A-RU (5-amino-6-D-ribitylaminouracile) avec des produits de dégradation de la glycolyse : le méthylglyoxal et le glyoxal formant respectivement le 5-OP-RU (5-(2-oxopropylideneamino) 6-D-ribitylaminouracile) et le 5-OE-RU (5-(2-oxoethylideneamino) 6-D-ribitylaminouracile).

Ces Ags composés d'une base pyrimidine et d'une queue ribityl sont capturés et stabilisés par MR1 via la formation d'une base de Schiff impliquant une lysine en position 43 (K43) et les résidus tyrosines en position 7 (Y7) et 62 (Y62) (**Figure 2**). Le positionnement de ces deux classes d'Ags dans la poche de la molécule MR1 conditionne alors l'interaction du groupement hydroxyle de la queue ribityl avec la tyrosine en position 95 (Y95α) de la région CDR3α du TCR des lymphocytes MAIT (Corbett et al. 2014; Eckle et al. 2015).

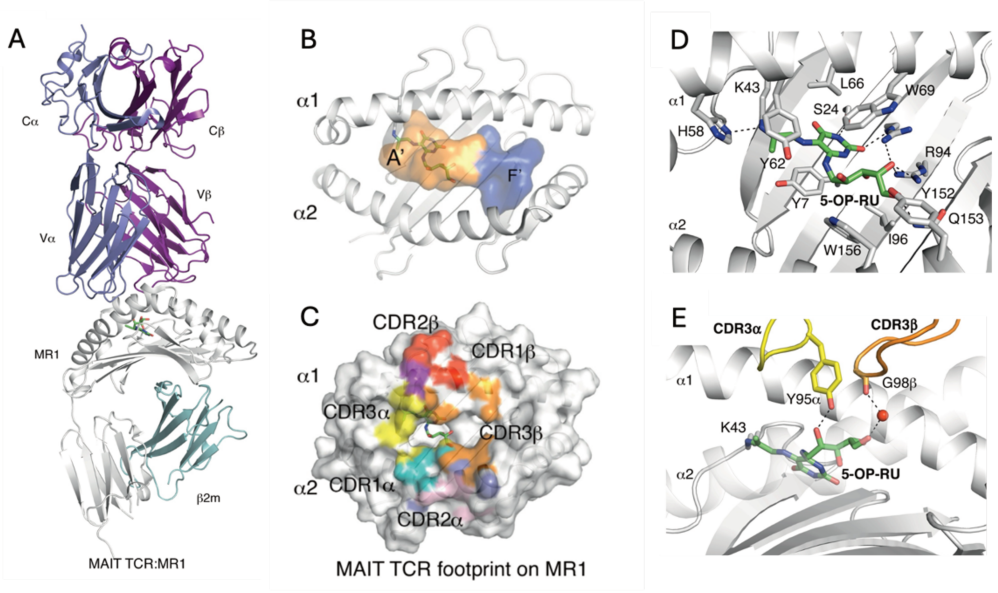


Figure 2 : Aperçu structurel de l'interaction de MR1 chargé avec du 5-OP-RU et le TCR des lymphocytes MAIT. (A) Reconnaissance de l'hétérodimère MR1-β2m par le TCR des lymphocytes MAIT. (B) Domaine α1α2 de MR1 formant la poche A' et F' (C) Localisation de la liaison de MR1 avec le TCR des lymphocytes MAIT (en couleur) (D-E) Représentation du 5-OP-RU dans le sillon de liaison de MR1(D) et leur interaction avec le TCR des lymphocytes MAIT (E). D'après Keller, Corbett, et al. 2017

L'absence d'interaction de ces ligands avec une molécule MR1 conduit à la cyclisation des Ags pyrimidiques hautement instables formant alors des composés luminazines (7-hydroxy-6-methyl-8-D-ribityllumazine (RL-6-Me-7-OH) et 6,7-dimethyl-8-ribityllumazine (RL-6,7-diMe)) plus stables, mais possédant une faible capacité d'activation des lymphocytes MAIT (Kjer-Nielsen et al. 2012; Patel et al. 2013). Au-delà de l'origine bactérienne des ligands activateurs des lymphocytes MAIT, plusieurs études suggèrent l'existence de ligands

activateurs ayant comme origine une cellule mammifère de l'hôte (Chancellor et al. 2023; Young et al. 2013). Il faudra attendre 2023 pour que l'acide cholique 7-sulfate (en anglais *cholic acid 7-sulfate*, CA7S) soit identifié comme le premier ligand activateur dérivé de l'hôte (Ito et al. 2024). Ce composé est le résultat de la biosynthèse de l'acide cholique par la sulfotransferase 2a (Sult2a). Toutefois, sa synthèse est hautement dépendante du microbiote en permettant la déconjugation de tauro-CA7S en CA7S (Chaudhari et al. 2021). D'un point de vue structural, le CA7S diffère des ligands pyrimidiques par la présence d'un noyau cholane. Il a été montré que ce dernier possède une faible affinité avec MR1 et se lie de manière non covalente, sans former de base de Schiff avec la lysine en position 43. Bien qu'une faible activation des lymphocytes MAIT soit associée à CA7S, ces récents travaux ouvrent de nouvelles opportunités dans le développement de ligands du TCR des lymphocytes MAIT.

Dans ce contexte, des analyses de *docking* ont permis d'identifier *in silico* un large panel de ligands de MR1 notamment des médicaments et des molécules possédant des propriétés pharmaceutiques (Keller, Eckle, et al. 2017). Toutefois, peu de ces molécules étaient capables d'activer les lymphocytes MAIT (Mak et al. 2017). Parmi elles, le métabolite du diclofénac (5-OH-DCF), un anti-inflammatoire non stéroïdien, induit une augmentation du marqueur d'activation CD69 par des lignées humaines exprimant un TCR des lymphocytes MAIT (Keller, Eckle, et al. 2017). À l'inverse, l'acide 3-formylsalicylique (3-F-SA) augmente l'expression de MR1 sans activer les lymphocytes MAIT. Ces travaux ont démontré pour la première fois que le profil d'activation des lymphocytes MAIT pouvait être modulé par l'utilisation de molécules chimiques. Ainsi, l'exploration et le développement de nouveaux agonistes de MR1 capables ou non d'activer le TCR des lymphocytes MAIT constituent un enjeu majeur dans la compréhension de leur biologie et l'étude de leur potentiel immunothérapeutique.

4. *Outils biologiques permettant l'étude des lymphocytes MAIT*

Bien que les premières informations importantes sur la biologie des lymphocytes MAIT aient 20 ans (Treiner et al. 2003), l'étude précise de ces dernières n'est vraiment possible que depuis 8 ans à la suite de la découverte des ligands activateurs (Corbett et al. 2014). En effet, ces découvertes ont permis le développement de tétramères de MR1 souris et humains chargés avec du 5-OP-RU (Rahimpour et al. 2015). Ce développement technologique a rapidement permis des avancées majeures dans l'étude de la biologie des lymphocytes MAIT comme leur développement, leur phénotype et leurs fonctions (Hui-Fern Koay et al. 2016a; Legoux, Gilet, et al. 2019; Rahimpour et al. 2015). Étant donné leur faible représentation numérique dans les

souches classiques de souris de laboratoire (e.g. C57BL/6j, BALB/C), il a longtemps été difficile d'explorer *in vivo* l'importance des lymphocytes MAIT dans différents contextes biologiques via la simple comparaison de souris « sauvage » (en anglais *wild type*, WT) et *Mr1*$^{-/-}$. Pour cela, des souris transgéniques (Tg) (Vα19iTg x Cα$^{-/-}$) présentant un taux important de lymphocytes MAIT ont été générées (Kawachi et al. 2006). Toutefois, ce modèle semble présenter plusieurs anormalités importantes remettant en cause l'interprétation des résultats provenant de ces souris. Tout d'abord, un nombre important de cellules réactives au tétramère MR1 peuvent être détectées dans les souris Vα19i TCR Tg x *Mr1*$^{-/-}$ (Reantragoon et al. 2013). De plus, les souris Tg n'expriment pas certains marqueurs acquis pendant le développement tels que PLZF et CD44 que nous décrirons dans la partie développement de ce manuscrit (Rahimpour et al. 2015).

Plus récemment, une étude a montré un enrichissement de lymphocytes MAIT dans certaines lignées consanguines présentant une diversité génétique plus importante que les lignées classiques de laboratoire (Cui et al. 2015). Parmi celles-ci, une augmentation de 20 fois du taux de lymphocytes MAIT était observée dans la lignée *Mus Musculus castaneus* (CAST) en comparaison à la lignée C57Bl/6j (Cui et al. 2015). De façon intéressante, ce trait phénotypique n'est pas associé à une différence de microbiote, mais dépend d'un locus unique localisé sur le chromosome 14. Si ce locus ne contient pas directement le segment *Trav1*, il contient la partie 3' terminale du locus *Tcra/Tcrd* (Cui et al. 2015). Ainsi, il est probable que le fort taux de lymphocytes MAIT présent dans les souris CAST est dû à un phénomène génétique favorisant le réarrangement *Trav1-Traj33*. L'implication d'un locus unique a permis aux auteurs de générer une souris congénique B6-MAIT^{CAST} permettant d'avoir une souche avec une fréquence élevée de lymphocytes MAIT sur un fond génétique de C57Bl/6j en « *backcrossant* » le trait MAIT^{CAST} sur une souris C57Bl/6j sur 10 générations. Le développement de cet outil est précieux pour l'évaluation de la biologie des lymphocytes MAIT *in vivo*.

Dans ce travail de thèse, afin d'évaluer au mieux nos hypothèses, nous utilisons les tétramères MR1 souris et humains ainsi que la souris B6-MAIT^{CAST}. De plus, cette souris B6-MAIT^{CAST} a été croisée avec des souris C57Bl/6j *Mr1*$^{-/-}$ nous permettant d'avoir un modèle contrôle dépourvu de MAIT (B6-MAIT^{CAST} x *Mr1*$^{-/-}$).

B. Ontogénie des lymphocytes MAIT

1. Développement

À l'instar des autres populations de lymphocytes T, les lymphocytes MAIT se développent dans le thymus à partir de précurseurs hématopoïétiques médullaires. À la suite des cycles de réarrangement du TCRαβ, les précurseurs des lymphocytes MAIT sont sélectionnés positivement par des thymocytes doubles positifs ($CD4^+CD8^+$) adjacents surexprimant la molécule MR1 (Seach et al. 2013; Treiner et al. 2003). Les premières études ont montré que les lymphocytes MAIT empruntent trois stades de maturation similaires entre l'Homme et la souris. Chez l'Homme, ces étapes sont caractérisées par une régulation de l'expression de CD27 et de CD161 et sont ainsi définies par les stades suivants : le stade 1 $CD27^{lo}CD161^{lo}$, le stade 2 $CD27^{hi}CD161^{lo}$ et le stade 3 $CD27^{+/-}CD161^+$. Concernant la souris, le stade 1 est identifié par l'acquisition du marqueur CD24 puis du marqueur CD44 pendant le second stade de maturation. Enfin, une perte et une forte expression des marqueurs CD24 et CD44 définissent, respectivement, le stade 3, le plus mature des lymphocytes MAIT (Hui-Fern Koay et al. 2016b). En outre, la fréquence de lymphocytes MAIT matures ($CD24^-CD44^+$) augmente avec l'âge des souris, elle-même associée à une diminution des cellules immatures ($CD24^+CD44^-$). Chez l'Homme, la proportion de lymphocytes MAIT circulantes augmente jusqu'à l'âge de 6 ans avant de se stabiliser puis de diminuer aux alentours de 40 ans. (Ben Youssef et al. 2018; Dusseaux et al. 2011; Hui-Fern Koay et al. 2016b; Loh et al. 2020).

2. Contrôle transcriptionnel

Nos connaissances sur le développement des lymphocytes iNKT constituent une opportunité dans l'étude des mécanismes impliqués dans la maturation fonctionnelle des lymphocytes MAIT tant ces cellules partagent des facteurs et protéines clés dans ce processus (Figure 3). Ainsi, il a été démontré que la voie de signalisation SLAM/SAP (*Signaling lymphocytes activation molecule*/*SLAM adaptator protein*) était engagée dans la sélection positive des lymphocytes MAIT par les cellules hématopoïétiques DP (Legoux, Gilet, et al. 2019). En effet, plusieurs membres de la famille des SLAM, tels que les gènes *Slamf1* et *Slamf6*, sont surexprimés chez les lymphocytes MAIT immatures et leurs expressions diminuent au cours de leur maturation (H.-F. Koay et al. 2019; Legoux, Gilet, et al. 2019). Plus précisément, la costimulation du TCR associée à la protéine SLAMF6 augmente la production du facteur de transcription Egr2 (*Early growth response 2*) impliquée dans l'expression de PLZF (*Promyelocytic leukemia zinc finger* codé par le gène *Zbtb16*) (Legoux, Gilet, et al.

2019). Au même titre que les lymphocytes NKT, le facteur de transcription PLZF contrôle la maturation des lymphocytes MAIT (Hui-Fern Koay et al. 2016b; Kovalovsky et al. 2008; Rahimpour et al. 2015; Savage et al. 2008). Chez la souris, une déficience pour cette protéine stoppe le développement au stade 2 des lymphocytes MAIT, illustrée par l'absence de cellules matures $CD24^{-}CD44^{+}$ (Hui-Fern Koay et al. 2016b). De plus, la production de PLZF est requise pour l'expression du marqueur CD44. Ces mêmes travaux ont mis en lumière l'importance des microARN (miRNA) dans les stades précoces du développement. En effet, la délétion de la molécule *Drosha,* impliquée dans le processus de production des miRNA, chez les lymphocytes T $CD4^{+}$ provoque une accumulation des lymphocytes MAIT de stade 1 tandis que le nombre de lymphocytes MAIT de stade 3 est significativement réduit. Ces travaux ont été complétés par l'équipe de Krueger qui a exploré plus spécifiquement l'importance du miR-181a/b-1, déjà décrit dans le développement des lymphocytes NKT (Winter et al. 2019; Ziętara et al. 2013). La délétion du miR-181a/b-1 chez la souris empêche la transition du stade 1 vers le stade 2 des lymphocytes MAIT ainsi que leur prolifération dans ce stade intermédiaire. En outre, l'ensemble de ces travaux ont montré que la délétion d'un des facteurs, présentés dans cette partie du manuscrit, altérait les fonctions des lymphocytes MAIT et leur migration en périphérie.

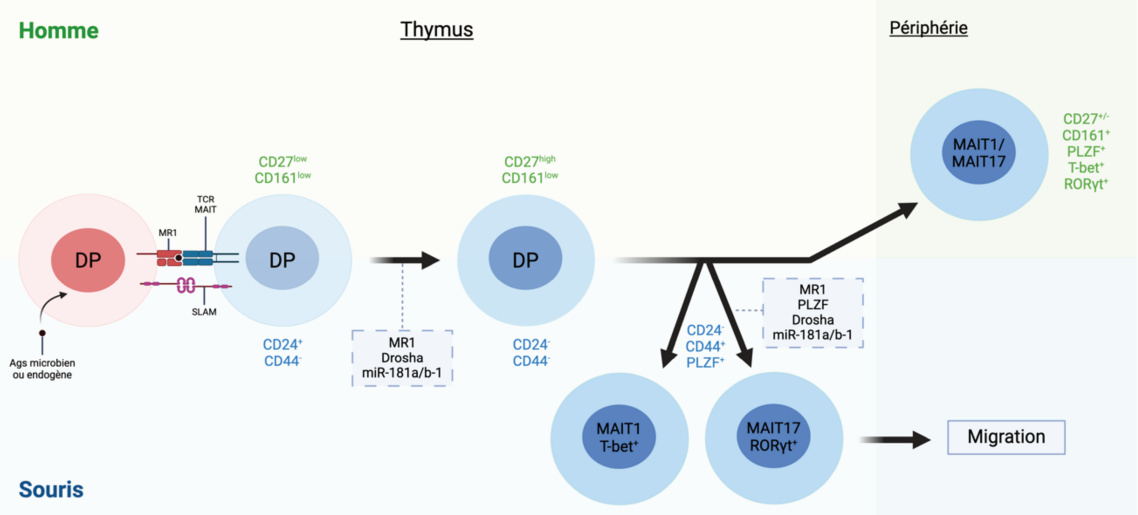


Figure 3 : Développement des lymphocytes MAIT dans le thymus et les tissus périphériques. Réalisée sur Biorender. Adapté de Pellicci, Koay, et Berzins 2020.

Au cours du dernier stade de développement, les lymphocytes MAIT acquièrent leur signature transcriptionnelle à la suite de l'acquisition de deux facteurs de transcription : T-bet (*T-box expressed in T cells*) et RORγt (*Retinoic acid Receptor-related orphan receptor γt*) donnant respectivement un phénotype MAIT1 et MAIT17. Dès l'acquisition de ces facteurs de

transcription dans le thymus, ces cellules sont capables de produire différentes cytokines notamment l'IFNγ (MAIT1) et l'IL-17 (MAIT17) en réponse à un stimulus. Tandis que deux populations distinctes sont identifiées chez la souris, les lymphocytes MAIT humains sont caractérisées par la co-expression de RORγt$^+$ et T-bet$^+$ (MAIT1/17). Contrairement aux lymphocytes NKT, aucun profil transcriptionnel des lymphocytes MAIT n'a été associé à un phénotype apparenté à celui des lymphocytes conventionnels Th2.

3. Contrôle par le microbiote

Pendant longtemps, l'origine des Ags, pouvant être impliqués dans la sélection positive des lymphocytes MAIT dans le thymus, était inconnue. Des études récentes ont mis en lumière l'importance du microbiote dans le développement des lymphocytes MAIT. En effet, les souris dépourvues de micro-organismes, dites « *Germ free* » (GF), possèdent moins de lymphocytes MAIT matures dans le thymus, mais également dans les tissus périphériques tels que la rate, la peau, le poumon, l'intestin et les ganglions lymphatiques (Constantinides et al. 2019; Hui-Fern Koay et al. 2016b; Legoux, Bellet, et al. 2019). Dans ce contexte, la colonisation d'une ou plusieurs bactéries commensales (*Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella oxytoca*) permet la restauration du nombre et de la fréquence de lymphocytes MAIT dans le thymus et la peau (Constantinides et al. 2019; Legoux, Bellet, et al. 2019). À l'inverse, la colonisation de souris GF par une souche mutante d'*E. coli*, dépourvue de 5-A-RU (*ΔRibD),* ne permet pas de restaurer le développement des lymphocytes MAIT (Legoux, Bellet, et al. 2019). Par ailleurs, il semblerait que l'engagement du signal TCR joue un rôle plus important dans le développement et la prolifération des lymphocytes MAIT17 par rapport aux lymphocytes MAIT1 (Legoux, 2019). Ces données constituent une preuve de l'implication des Ags microbiens et d'un transport de ces intermédiaires métaboliques de l'intestin vers le thymus. En outre, le gavage ou la simple application de 5-OP-RU sur la peau a permis de montrer que cet antigène était rapidement acheminé vers le thymus et présenté aux lymphocytes MAIT notamment par les thymocytes DP (Legoux, Bellet, et al. 2019). De manière intéressante, la présence de lymphocytes MAIT, malgré leur rareté, chez les souris GF suggère l'existence d'Ags du soi impliqués dans la sélection positive. Dans ce contexte, il a récemment été suggéré que le ligand endogène CA7S pourrait contribuer au développement des lymphocytes MAIT. À l'instar des souris GF, une déficience pour *Sult2a*, enzyme clé de la biosynthèse de CA7S, entraine une diminution du nombre de lymphocytes MAIT. En outre, la délétion du gène *Sult2a* chez des souris GF n'induit pas la déplétion complète des lymphocytes MAIT, suggérant

l'existence d'autres mécanismes impliqués dans le développement de ces cellules (Ito et al. 2024).

Contrairement aux lymphocytes T conventionnels, les lymphocytes MAIT sont matures et fonctionnels avant de migrer du thymus vers les tissus périphériques. Chez l'Homme, la maturation fonctionnelle des lymphocytes MAIT comporte quelques subtilités. En effet, il a été montré que les lymphocytes MAIT immatures (stade 1 et 2) étaient majoritaires dans le thymus et qu'une faible proportion de cellules matures était retrouvée. Ainsi, les cellules du stade 2 quittent le thymus pour le sang où elles se différentient en cellules matures, illustré par la forte représentation des cellules $CD27^{+/-}CD161^{+}$ dans le sang (Ben Youssef et al. 2018; Hui-Fern Koay et al. 2016b). Les mécanismes engagés dans les tissus périphériques ne sont pas encore connus, néanmoins l'environnement microbien pourrait être impliquée dans la différenciation de ce profil « naïf » au phénotype mémoire qui caractérise les lymphocytes MAIT.

4. Fréquence, distribution tissulaire et phénotype des lymphocytes MAIT

Bien que pouvant circuler, les lymphocytes MAIT sont connus pour leur localisation prédominante dans les tissus non lymphoïdes. Cette localisation est associée à l'absence des marqueurs CCR7 et CD62L, deux molécules permettant respectivement l'entrée et la résidence dans les tissus lymphoïdes. Ces cellules résidentes « mémoires » expriment de nombreux récepteurs aux chimiokines et intégrines impliqués dans le « *tissue homing* » des lymphocytes MAIT (Dusseaux et al. 2011; Rahimpour et al. 2015). Une liste non exhaustive des récepteurs exprimés à la surface des lymphocytes MAIT est présentée dans la **Figure 4**. À titre d'exemple, CCR8 est associé aux lymphocytes MAIT de la peau et du poumon, CCR6 à celles de la peau et de l'intestin et CXCR6 au foie et à l'intestin. Les molécules CCR2 et CXCR3 sont quant à elles impliquées dans le recrutement des lymphocytes MAIT vers un site inflammatoire.

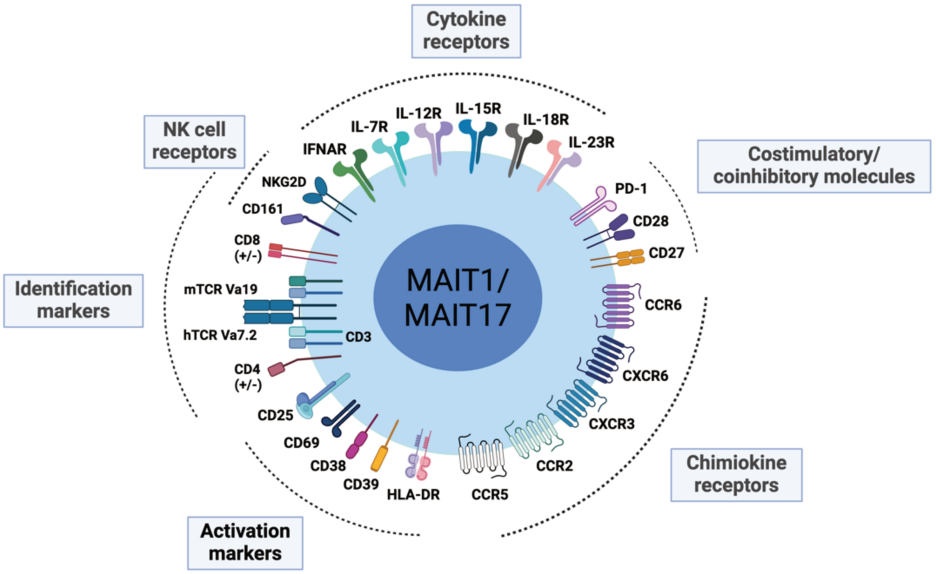


Figure 4 : Représentation des marqueurs de surface des lymphocytes MAIT. D'après Cogswell et al. 2021.

De manière intéressante, il a été montré chez la souris que les lymphocytes MAIT acquièrent un programme transcriptionnel associé à la résidence tissulaire durant leur développement dans le thymus (Salou et al. 2018). Ainsi, les lymphocytes MAIT retrouvés en périphérie, notamment dans le foie, le poumon ou la rate, présentent des signatures transcriptomiques spécifiques du tissu (Chandra et al. 2023; Salou et al. 2018). Chez l'homme, des données récentes de *single-cell RNA sequencing* ont également mis en évidence que les lymphocytes MAIT du foie sont associés à un transcriptome spécifique de ce tissu (Chandra et al. 2023; Garner et al. 2023; Salou et al. 2018).

Bien que la fréquence des lymphocytes MAIT soit variable chez l'homme, ces cellules représentent 1 à 10 % des lymphocytes T circulants, 2 à 4 % dans les poumons et jusqu'à 30 % des lymphocytes T dans le foie. En revanche, et comme énoncé précédemment, la proportion des lymphocytes MAIT chez la souris de laboratoire est faible (**Figure 5**). En comparaison, la fréquence des lymphocytes MAIT s'élève à 3,3 % et 0,6 % respectivement dans le poumon et le foie d'une souris C57Bl/6j contre 6 % et 3 % chez une souris B6-MAIT^{CAST} (Cui et al. 2015; Rahimpour et al. 2015). Chez la souris, la répartition des sous-types des lymphocytes MAIT1 et MAIT17 varie selon le tissu (Rahimpour et al. 2015; Salou et al. 2018). Les lymphocytes MAIT adoptent majoritairement un phénotype Th17 dans les muqueuses tels que les poumons, le colon et la peau, tandis que la fréquence de lymphocytes MAIT1 est augmentée dans le foie, les ganglions lymphatiques et la rate. Les mécanismes engagés dans la polarisation de ces cellules ne sont pas encore bien compris, mais il est probable que des facteurs

environnementaux, métaboliques et cellulaires, propres à chaque tissu, jouent un rôle dans la modulation de la signature transcriptionnelle des lymphocytes MAIT.

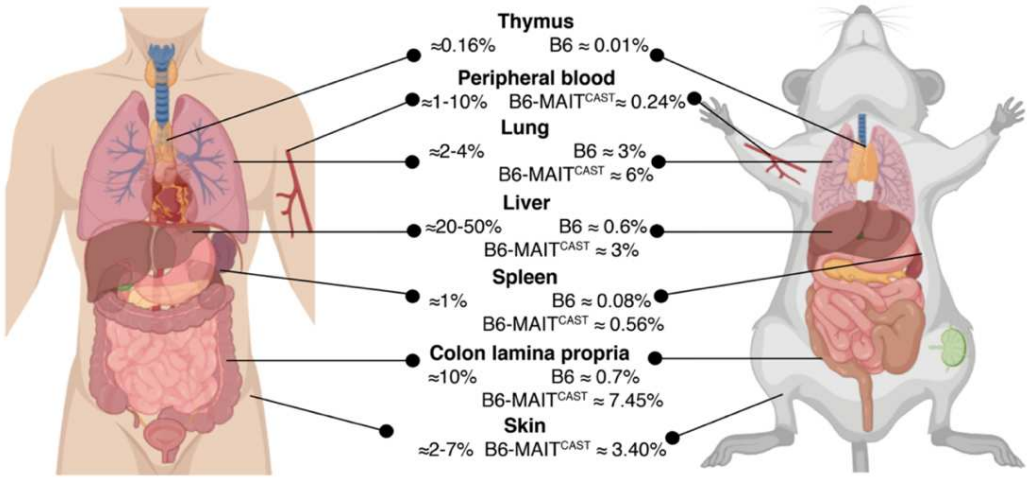


Figure 5 : Distribution des lymphocytes MAIT chez l'Homme et la souris.
D'après la thèse du Halgouet, 2022

Les lymphocytes MAIT occupent des niches environnementales similaires à d'autres cellules, plus particulièrement les lymphocytes NKT et γδT. En effet, ces cellules partagent de nombreux facteurs, tels que des cytokines (*e.g.* Il-7 et IL-15), impliqués dans leur développement dans le thymus et leur maturation en périphérie. La notion de compétition de niche est alors proposée. À ce titre, il a été montré qu'une reconstitution tardive du microbiote chez des souris adulte GF ne restaure pas la fréquence des lymphocytes MAIT en périphérie (Constantinides et al. 2019; Legoux, Bellet, et al. 2019). En outre, l'absence de lymphocytes NKT et/ou γδT chez la souris (*Cd1*$^{-/-}$; *Tcrd*$^{-/-}$; *Cd1*$^{-/-}$*Tcrd*$^{-/-}$) conduit à une augmentation des lymphocytes MAIT dans les tissus, reflétant à la fois une compétition de niche et un effet compensateur entre ces populations de lymphocytes T innés (Hui-Fern Koay et al. 2016a; C. Xu et al. 2023). Néanmoins, l'expansion de lymphocytes MAIT chez la souris *Tcrd*$^{-/-}$ est due à une hausse du réarrangement *Trav1-Traj33*, causée par la délétion du gène *Trdc*, situé dans le locus *Tcra-Tcrd*. Chez l'Homme, il a été montré qu'une déficience de lymphocytes MAIT, observée chez un patient avec une mutation rare sur le gène *Mr1*, est associée à une augmentation des lymphocytes γδT (Howson et al. 2020). Ces travaux soulignent l'importance de la bonne compréhension de ce processus de compétition/compensation dans un modèle expérimental murin, pouvant impacter l'interprétation de résultats dans l'étude des lymphocytes T innées dans divers contextes biologiques.

À l'instar des lymphocytes T conventionnels, les lymphocytes MAIT peuvent exprimer les co-récepteurs CD4 et CD8. On distingue ainsi chez l'homme une sous-population majoritaire de lymphocytes MAIT présentant CD8αα$^+$ ou CD8αβ$^+$ et deux populations minoritaires doubles négatives (CD4$^-$CD8$^-$; DN) ou CD4$^+$. Toutefois, l'existence d'une sous-population de lymphocytes MAIT CD4$^+$ reste controversée et peu documentée. À l'inverse, diverses études ont mis en évidence l'impact du co-récepteur CD8 sur la réponse et les fonctions des lymphocytes MAIT (Dias et al. 2018; M C Gold et al. 2013; Ayako Kurioka et al. 2017; Souter et al. 2022). En effet, au même titre que l'interaction avec le CMH-I, CD8 est capable de se lier à MR1 et d'améliorer ainsi la réponse TCR des lymphocytes MAIT (Souter et al. 2022). De manière intéressante, il a été suggéré que les sous-populations DN sont plus matures que les lymphocytes MAIT CD8$^+$ et sont caractérisées par une augmentation de l'expression de gènes pro-apoptotiques (Dias et al. 2018). Chez la souris, la population la plus représentée est caractérisée par l'absence d'expression de CD4 et CD8. Les cellules CD8$^+$ et CD4$^+$ sont quant à elles retrouvées plus rarement.

C. Mécanismes d'activation des lymphocytes MAIT

Les lymphocytes MAIT sont dotés de propriétés uniques leur permettant de répondre rapidement et de façon adaptée à une condition de stress (*e.g.* infection, inflammation, cancer). Les lymphocytes MAIT peuvent ainsi être activés, de façon non mutuellement exclusive, via leur TCR et/ou via des récepteurs de cytokines activatrices. Le TCR des lymphocytes MAIT peut reconnaitre des Ags conservés produits par de multiples bactéries (*E. coli*, *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae*, etc…) et champignons (*C. albicans*, *S. cerevisiae*, *A. fumigatus*, …) (Le Bourhis et al. 2010). En revanche, les virus et les parasites ne semblent pas capables de produire directement des ligands MR1 activateurs des lymphocytes MAIT. Ainsi, seuls certains pathogènes possèdent la machinerie nécessaire à la biosynthèse de la riboflavine. La production de ligands activateurs des lymphocytes MAIT par ces microbes est conditionnée par l'expression d'un opéron riboflavine constitué d'un élément de régulation « riboswitch » contrôlant l'expression des gènes associés à la biosynthèse et au transport de la riboflavine. Les ligands des lymphocytes MAIT dérivent d'un intermédiaire de la riboflavine, le 5-A-RU, dérivé anabolique de la guanosine-5'-triphosphate (GTP) régulé par l'activité des enzymes RibA et RibD (**Figure 6**). Une étude pionnière a mené à l'identification du mécanisme d'activation lié au complexe TCR-Ag grâce à l'utilisation de souches mutantes de l'opéron riboflavine abrogeant l'activation des lymphocytes MAIT (Corbett et al. 2014). Par ailleurs, certaines bactéries dépourvues de cette machinerie transcriptionnelle telles qu'*E. faecalis* et *L. monocytogenes* ne peuvent activer les lymphocytes MAIT *in vitro*.

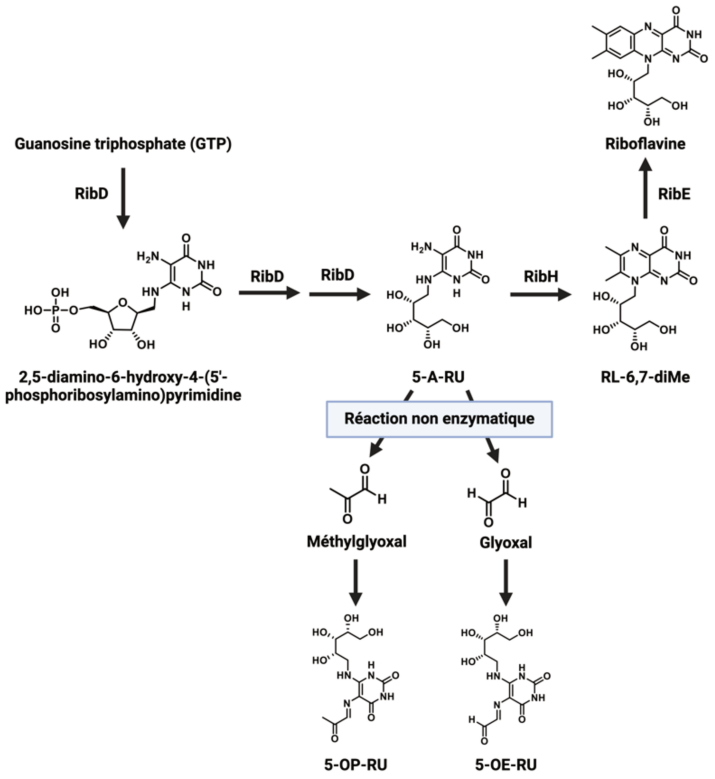


Figure 6 : Voie de biosynthèse de la riboflavine et formation des antigènes métaboliques d'origine microbienne (e.g. S. pneumoniae souche D39, sérotype 2). KEGG pathway.

Bien que l'ensemble des étapes et facteurs impliqués dans la formation du complexe MR1-Ags et sa translocation à la membrane ne soit pas encore complètement défini, plusieurs mécanismes ont été décrits et proposés (**Figure 7**). En absence de ligand, la molécule MR1 est localisée dans le réticulum endoplasmique (RE) ou dans des vésicules endosomales dans une conformation « *unfolded* » (Harriff et al. 2016; Huang et al. 2005, 2008). La liaison d'un Ag dans la poche A' entraine l'hétérodimérisation de la molécule MR1 avec la β2 microglobuline (β2m) au sein du RE. Ce processus conduit alors à l'acheminement de l'hétérodimère au niveau de la surface membranaire (Chua et al. 2011; McWilliam et al. 2016). Certains travaux ont montré plus précisément que le groupement carbonyle des ligands forme une base de Schiff avec la lysine en position 43 (K43) de MR1 neutralisant ainsi la charge positive de ce résidu qui est impliquée dans la rétention de MR1 dans le RE (Kjer-Nielsen et al. 2012; McWilliam et al. 2016). En absence de ligands, une simple mutation de la K43 en une alanine augmente l'expression de MR1 à la surface corroborant l'importance de la charge positive de ce résidu dans le stockage de MR1 dans le RE (McWilliam et al. 2016). Une fois exprimée au niveau de la membrane plasmique, la majorité des complexes MR1-ligand est rapidement internalisée et dégradée. Néanmoins, il a été démontré qu'une faible proportion de MR1 (environ 5 %) était recyclée dans des compartiments endosomaux afin de recharger

potentiellement de nouveaux ligands (Karamooz et al. 2019; McWilliam et al. 2016). À l'instar de la molécule CD1d, ce mécanisme de présentation pourrait ainsi jouer un rôle dans l'acquisition d'Ag de micro-organismes piégés dans les vésicules endosomales. Toutefois, nos connaissances sur l'acheminement des ligands de MR1 au niveau du RE et/ou dans les compartiments endosomaux restent encore à explorer.

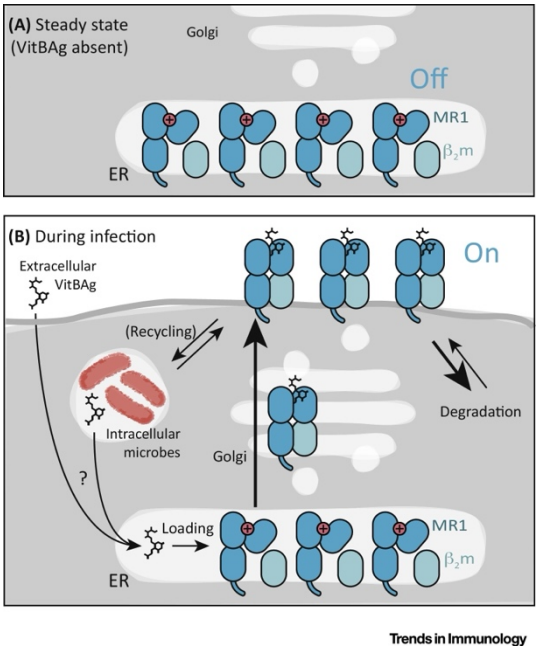


Figure 7 : Reconnaissance de ligands et voie de transport intracellulaire de la molécule MR1. D'après McWilliam et Villadangos 2017

La proximité des lymphocytes MAIT avec le microbiote, capable de produire des ligands activateurs, pourrait induire une activation exacerbée pouvant conduire à des mécanismes immunopathologiques. Ainsi, il a été démontré qu'un signal TCR unique n'était pas suffisant pour activer pleinement les lymphocytes MAIT et qu'il devait être accompagné d'une co-stimulation. Ainsi, il a été montré que ces cellules étaient capables d'être activées en réponse à des signaux cytokiniques. En effet, elles expriment fortement et de façon constitutive les récepteurs spécifiques de ces médiateurs inflammatoires tels que l'IL-18R, l'IL-12R, l'IL-15R et l'IFNAR. Ces signaux additionnels permettent d'augmenter ou de plus finement réguler les propriétés fonctionnelles des lymphocytes MAIT en réponse à une activation TCR dépendante. Ceci explique partiellement pourquoi ces cellules peuvent jouer des fonctions importantes dans des réponses immunes induites par un pathogène déficient pour les enzymes du métabolisme de la riboflavine, bien que l'intervention de ligands endogènes ne soit pas à exclure. À titre d'exemple, les cytokines jouent un rôle clé dans l'activité des lymphocytes MAIT dans des infections virales. Plus précisément, l'IL-12, l'IL-15 et les IFN de type I

agissent en synergie avec l'IL-18 sur l'activation des lymphocytes MAIT chez la souris infectée au virus influenza A (IAV, en anglais *Influenza A virus*) (van Wilgenburg et al. 2018). De façon intéressante, il a été montré que les différentes molécules impliquées dans l'activité cytotoxique ne sont pas contrôlées par les mêmes voies de signalisation. En effet, la production de granzyme B (Gzm B) est dépendante de MR1 et de l'IL-12, alors que la perforine est partiellement dépendante de l'IL-12 (A. Kurioka et al. 2015; Lamichhane et al. 2019).

Par ailleurs, les ligands des TLR semblent jouer un rôle important dans la régulation des lymphocytes MAIT. En guise d'exemple, chez la souris, l'administration de 5-OP-RU seul permet l'activation des lymphocytes MAIT, mais une combinaison du 5-OP-RU avec un ligand de TLR (tels que les ligands de TLR2, TLR3, TLR6, TLR9) est nécessaire à l'accumulation et la prolifération des lymphocytes (Chen et al. 2017). Même si peu de données montrent l'importance de la flore commensale à l'homéostasie, ces travaux mettent en lumière l'importance du microbiote dans la régulation de l'activation des lymphocytes MAIT. En effet, ils laissent supposer que le microbiote pourrait jouer un rôle non seulement sur la production de dérivés de la riboflavine et les produits de la glycolyse, mais également sur la production d'Ags endogènes. De plus, il n'est pas exclu que les micro-organismes présents puissent produire des antagonistes du TCR des lymphocytes MAIT jusqu'à présent inconnus qui éviteraient leur suractivation et qui impacteraient la balance immunologique. Enfin, bien qu'aucune donnée ne montre à ce jour l'implication des récepteurs NK dans l'activation des lymphocytes MAIT, l'expression de plusieurs de ces récepteurs à la surface des lymphocytes MAIT pourrait contribuer à la réponse de ces cellules.

D. Fonctions immunomodulatrices et effectrices

Les lymphocytes MAIT ont rapidement été décrits comme des acteurs clés impliqués dans l'orchestration de la réponse immunitaire innée et adaptative en lien avec leur éventail de fonctions immunomodulatrices et effectrices (**Figure 8**).

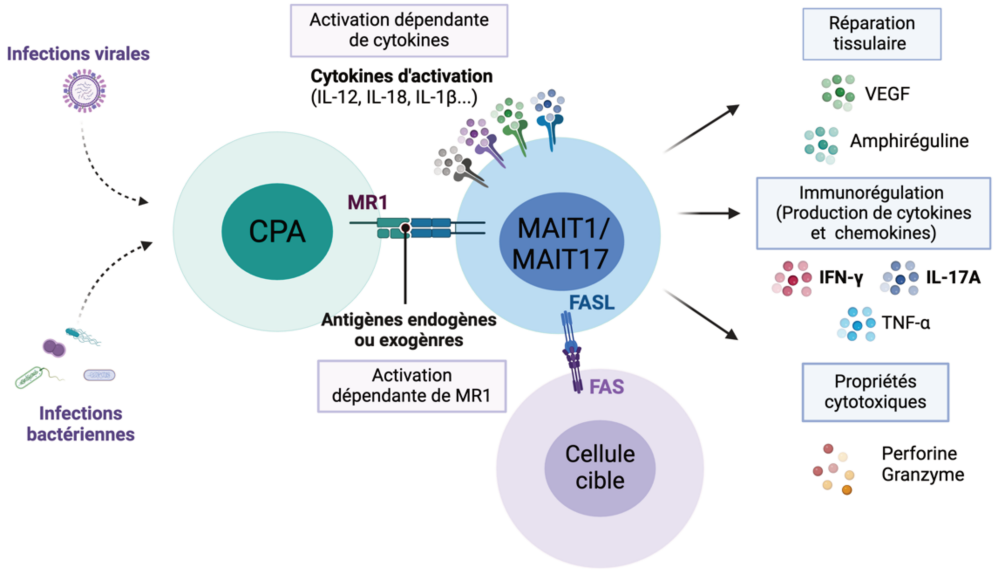


Figure 8 : Mécanismes d'activation et fonctions des lymphocytes MAIT. CPA : cellules présentatrices d'antigènes. Réalisée sur Biorender.

En réponse à un signal TCR et/ou cytokinique, les lymphocytes MAIT participent aux processus inflammatoires en produisant rapidement de nombreuses cytokines (TNF-α, IFN-γ, IL-17A, GM-CSF, IL-22) et/ou chimiokines (XCL1, CCL3, CCL4, CCL20). Bien qu'aucune analyse transcriptomique n'ait permis d'identifier de phénotype Th2 précis chez l'Homme et chez la souris, ces cellules sont également capables de produire de l'IL-4 et de l'IL-13. De manière intéressante, la nature du signal activateur des lymphocytes MAIT leur confère des profils transcriptionnels distincts. En effet, il a été montré qu'une activation cytokinique conditionne une réponse plus faible, moins diverse et plus lente comparée à un signal TCR (Lamichhane et al. 2019). De façon intéressante, les lymphocytes MAIT stimulées avec soit un ligand d'origine microbienne (5-OP-RU) soit un Ag endogène (CA7S) présentent des profils transcriptomiques distincts. Plus précisément, l'induction d'un signal faible du TCR des lymphocytes MAIT par le CA7S conduit à l'expression de gènes impliqués dans l'homéostasie sans mettre en jeu des gènes de l'activation tels que *CD69*, *TNF*, *IFNG* (Ito et al. 2024). En outre, de récentes analyses transcriptomiques ont montré que ces cellules sont capables d'exprimer de multiples médiateurs inflammatoires impliqués dans la réparation tissulaire. En

réponse à un signal TCR, les lymphocytes MAIT présentent une signature liée à la cicatrisation avec l'expression notamment de l'*IL22*, l'*AREG*, *la FURIN* et *le VEGF* (Hinks et al. 2019; Leng et al. 2019). De plus, ces gènes sont associés au profil MAIT17 (*IL17A*, *IL17F*).

Par ailleurs, les propriétés cytotoxiques de certaines populations lymphoïdes, telles que les lymphocytes T $CD8^+$ et les NK, constituent un pan essentiel parmi les mécanismes impliqués dans les réponses antimicrobiennes et antitumorales. À ce titre, les lymphocytes MAIT sont capables d'induire l'apoptose de cellules infectées par des bactéries ou de cellules tumorales (Bourhis et al. 2013; Cassidy et al. 2023; Gherardin et al. 2018). Ce processus fait intervenir de multiples molécules cytotoxiques notamment la perforine, les granzymes et la granulysine chez l'Homme. Ces protéines cytolytiques sont transportées via des granules lytiques et libérées au niveau de synapses immunologiques formées entre la cellule effectrice et la cellule cible. Une fois relarguée, la perforine s'oligomérise pour former des pores transmembranaires constituant ainsi la voie d'entrée des enzymes lytiques comme les granzymes (protéases à sérine) à l'origine de l'apoptose cellulaire (Voskoboinik, Whisstock, et Trapani 2015). Il est important de souligner que l'ensemble de ces composés présents dans les granules cytolytiques peuvent agir en synergie contre des cellules cibles. De manière intéressante, il a été montré que les lymphocytes MAIT expriment fortement des Gzm A et des Gzm K et une faible proportion de perforine et de granulysine à l'homéostasie (Bourhis et al. 2013; A. Kurioka et al. 2015; Lamichhane et al. 2019; Leeansyah et al. 2015; Meermeier et al. 2022). En outre, une infection bactérienne conduit à l'expression de LAMP1 (ou CD107a), une protéine impliquée dans la dégranulation, associée à celle de Gzm B et de perforine chez les lymphocytes MAIT (A. Kurioka et al. 2015; Lamichhane et al. 2019). Bien que l'expression des acteurs impliqués dans les voies de lyse Fas/FasL et TRAIL ait été décrite chez les lymphocytes MAIT, aucune donnée n'a pour le moment mis en évidence leur rôle dans les activités cytolytiques de ces dernières. Ainsi, des travaux supplémentaires semblent indispensables à la compréhension plus précise et complète des fonctions cytotoxiques des lymphocytes MAIT.

E. Rôles des lymphocytes MAIT en physiologie et physiopathologie

Dans cette partie du manuscrit, nous illustrerons la polyvalence de ces cellules et leur implication dans le maintien et l'immunosurveillance des tissus périphériques. Par ailleurs, nous discuterons également de l'effet délétère ou controversé des lymphocytes MAIT dans différents contextes.

1. Homéostasie et réparation tissulaire

L'étude de la biologie des lymphocytes MAIT a été marquée ces dernières années par la mise en évidence de nouvelles fonctions liées au maintien de l'homéostasie et à la réparation tissulaire. Comme nous l'avons abordé dans la partie précédente, l'activation des lymphocytes MAIT par un signal TCR est associée à une signature de gènes impliqués dans la réparation tissulaire (Hinks et al. 2019; Lamichhane et al. 2019; Leng et al. 2019). À ce titre, il a été démontré dans un modèle *in vitro* de « *scratch test* » que le surnageant provenant de lymphocytes MAIT humains stimulées avec *E. coli* améliore la prolifération de cellules intestinales CaCo2 (Leng et al. 2019). Par la suite, des études menées chez la souris ont élégamment mis en lumière les propriétés de cicatrisation des lymphocytes MAIT cutanés ainsi que les médiateurs impliqués dans ce processus. En effet, une excision de la peau *in vivo* entraine le recrutement des lymphocytes MAIT au niveau du site de lésion de façon dépendante de CXCL16 qui interagit avec son récepteur CXCR6 exprimé sur les lymphocytes MAIT (du Halgouet, Darbois, Alkobtawi, et al. 2023). En outre, les lymphocytes MAIT « naïfs » ou préactivés avec un signal TCR (5-OP-RU ou *S. epidermidis*) accélèrent la prolifération des cellules épithéliales via la production d'amphiréguline par les lymphocytes MAIT (Constantinides et al. 2019; du Halgouet, Darbois, Alkobtawi, et al. 2023). Ces premiers travaux ont ainsi démontré le rôle crucial des lymphocytes MAIT dans l'homéostasie cutanée et la réparation tissulaire.

Bien que ces études chez la souris se soient jusqu'à présent focalisées sur la peau, il est possible que des fonctions similaires existent dans d'autres tissus tels que le foie, le poumon et l'intestin où les lymphocytes MAIT sont présents. En effet, il a été proposé que les métabolites endogènes dérivés de l'acide biliaire pourraient induire chez les lymphocytes MAIT un profil transcriptomique associé à la réparation tissulaire. Ainsi, l'enrichissement des lymphocytes MAIT au niveau des sinusoïdes hépatiques pourrait intervenir en cas de lésions dans le maintien des tissus hépatiques (Ito et al. 2024; Jeffery et al. 2016).

La production d'Ags activateurs d'origine endogène ou microbienne est directement associée au microbiote de l'hôte, sa composition pourrait ainsi impacter les fonctions de réparation tissulaire des lymphocytes MAIT. Ainsi, le microbiote de la peau influence les capacités de réparation tissulaire des lymphocytes MAIT (Constantinides et al. 2019). De plus, il est important de souligner que ces cellules pourraient de manière réciproque influencer la composition de la flore commensale de par leurs fonctions et leur interaction avec différents acteurs de la réponse immunitaire. Bien que cette hypothèse soit peu décrite pour les lymphocytes MAIT, elle a été explorée pour les lymphocytes NKT, mais les données obtenues restent néanmoins contradictoires. En effet, il a tout d'abord été décrit que les souris déficientes pour *CD1d* ou *Jα18*, dépourvues en lymphocytes NKT, présentent une flore intestinale distincte des souris contrôles (Nieuwenhuis et al. 2009; Sáez de Guinoa et al. 2018; Shen et al. 2018). Ces premiers travaux suggèrent que les lymphocytes NKT et CD1d régulent la composition du microbiote intestinal. Néanmoins, l'équipe de Thierry Mallevaey a proposé que le microbiote intestinal été majoritairement contrôlé par des facteurs environnementaux tels que la transmission maternelle ou encore les variations liées à la cage d'hébergement (Lin et al. 2022). Des données similaires ont récemment été décrites suggérant que MR1 n'intervient pas dans la régulation du microbiote à l'homéostasie (El Morr et al. 2024).

Au-delà de leurs fonctions de réparation tissulaire, Zhang et ses collègues ont montré que les lymphocytes MAIT contribuent au maintien de la barrière méningée chez la souris (Y. Zhang et al. 2022). À l'homéostasie, les lymphocytes MAIT localisés dans les méninges présentent des propriétés antioxydantes avec l'expression de gènes tels que *Fth1, Selenop* et *Selenof*. De façon intéressante, ces gènes sont diminués à la suite d'un signal TCR et/ou cytokinique pouvant illustrer leur importance à l'homéostasie. La présence de lymphocytes MAIT préserve l'intégrité de la barrière méningée en prévenant l'accumulation de ROS à ce niveau et la dégradation des protéines de jonctions. Ainsi les lymphocytes MAIT en contrôlant les processus neuro-inflammatoires à l'homéostasie contribuent à préserver les fonctions d'apprentissage et de mémoire.

2. Cancer

L'étude des lymphocytes MAIT a révélé des rôles contradictoires et complexes dans l'immunité antitumorale. Leur présence a été décrite dans de nombreuses tumeurs. Toutefois, l'infiltration tumorale de ces cellules peut être associée, dans certains contextes, à un meilleur pronostic vital, tandis que dans d'autres, elle est liée à un pronostic défavorable (Gentles et al. 2015; Sundström et al. 2015; Zabijak et al. 2015). Ces travaux mettent en lumière les effets

bénéfiques et délétères des lymphocytes MAIT selon la localisation et le type de tumeurs ainsi que la sévérité de la maladie.

Les fonctions antitumorales des lymphocytes MAIT sont liées à leur capacité cytotoxique et immunorégulatrice. La production de médiateurs inflammatoires et cytolytiques de ces cellules constitue des éléments essentiels à la réponse antitumorale. En effet, des études *in vitro* ont montré que les lymphocytes MAIT sont capables d'éliminer des lignées tumorales de façon directe (Cheng et al. 2024; Gherardin et al. 2018; Won et al. 2016). De plus, la production d'IFN-γ et de TNF-α par les lymphocytes MAIT est essentielle à l'activation de cellules immunitaires dans l'environnement tumoral. Néanmoins, le profil fonctionnel des lymphocytes MAIT infiltrés dans la tumeur détermine leurs fonctions anti- ou protumorales. Dans de nombreux travaux, les lymphocytes MAIT localisés dans la tumeur présentent, d'une part, un phénotype d'épuisement caractérisé par l'expression de marqueurs d'inhibition tels que PD-1, et d'autre part, une altération fonctionnelle marquée par une diminution de la production d'IFN-γ (Godfrey et al. 2019). L'environnement tumoral joue alors un rôle important dans ces dysfonctionnements contribuant à l'effet délétère des lymphocytes MAIT dans divers contextes cancéreux. Les fonctions protumorales des lymphocytes MAIT et les mécanismes sous-jacents ont fait l'objet d'une revue publiée au cours de la thèse (Annexe 1) (Barsac et al. 2021).

3. Inflammation chronique et auto-immunité

Ces dernières années, la contribution des lymphocytes MAIT a été mise en évidence dans diverses pathologies inflammatoires incluant les maladies inflammatoires chroniques et auto-immunes. Ces maladies se caractérisent par une dérégulation du système immunitaire, définie par une inflammation persistante et des dommages tissulaires. Le déclenchement de la pathologie reste généralement mal caractérisé. L'enrichissement des lymphocytes MAIT dans certains tissus cibles et leurs fonctions ont conduit à l'hypothèse de leur implication dans le développement et la progression de ces pathologies telles que le diabète de type 1, les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) et l'asthme. Bien que le rôle des lymphocytes MAIT ne soit pas encore entièrement défini, ces cellules semblent jouer un rôle protecteur ou au contraire contribuer à la pathogenèse (**Figure 9**). La complexité de leurs fonctions a été largement décrite au cours de ces pathologies dans diverses revues (Chiba, Murayama, et Miyake 2018; Godfrey et al. 2019; Kedia-Mehta et Hogan 2023; Toubal et Lehuen 2021).

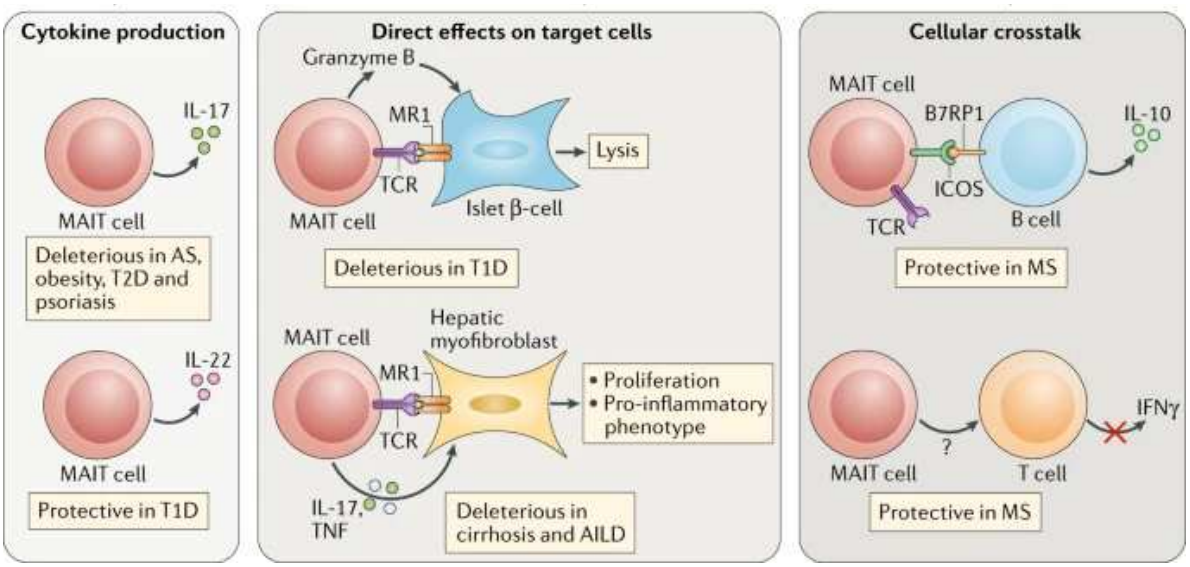


Figure 9 : Fonctions et contribution des lymphocytes MAIT dans diverses pathologies inflammatoires et auto-immunes. D'après Toubal et al. 2019

Des travaux menés sur diverses cohortes humaines ont révélé une altération de la fréquence et des fonctions des lymphocytes MAIT dans différentes maladies. Ces cellules présentent une capacité accrue à produire de l'IL-17, une cytokine souvent impliquée dans la progression de ces pathologies inflammatoires chroniques. À titre d'exemple, dans un contexte de MICI, une diminution de la fréquence des lymphocytes MAIT dans le sang, associée à une production accrue d'IL-17, a été observée chez les patients atteints de rectocolite hémorragique. Cette altération est accompagnée d'une accumulation des lymphocytes MAIT dans la muqueuse colique inflammée et elle est corrélée positivement avec la sévérité de la pathologie (Haga et al. 2016). Les études menées sur différents modèles murins de colite ont montré des résultats contradictoires. Certaines suggèrent un effet protecteur des lymphocytes MAIT, notamment dans le maintien de l'intégrité de la barrière épithéliale, tandis que d'autres révèlent une contribution potentielle à l'inflammation intestinale (Legoux, Bellet, et al. 2019; Ruijing et al. 2012; Yasutomi et al. 2022). Des mécanismes similaires semblent exister chez les patients asthmatiques. En effet, une diminution de la fréquence des lymphocytes MAIT dans le sang, les lavages bronchoalvéolaires et les poumons des patients par rapport à des sujets sains a été rapportée dans différentes études (Hinks et al. 2015; Wen et al. 2021). Un enrichissement en MAIT17 par rapport aux MAIT1 est observé dans les lavages bronchoalvéolaires d'enfants présentant de l'asthme sévère. Chez ces patients, une augmentation des MAIT17 est corrélée à la sévérité de la pathologie (G. Lezmi et al. 2018; Guillaume Lezmi et al. 2019).

4. Infections

Les propriétés des lymphocytes MAIT leur permettent de répondre à un large panel de micro-organismes. Il a été montré que les lymphocytes MAIT étaient capables de s'activer *in vitro* et produire des médiateurs inflammatoires (IFN-γ, TNF-α) en réponse à diverses bactéries telles qu'*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Mycobacterium tuberculosis, Pseudomonas aeroginosa*, *Salmonella Typhymurrium*, *Shigella dysenteriae*, *Staphylococcus aureus* ou encore *Streptococcus pneumoniae* (Bourhis et al. 2013; Marielle C. Gold et al. 2010; Hartmann et al. 2018; Ayako Kurioka et al. 2018; Le Bourhis et al. 2010). Les lymphocytes MAIT produisent également des facteurs de croissance tel que le GM-CSF en réponse à une infection pulmonaire par *Fransicella tularensis* (A. I. Meierovics et Cowley 2016). Cette production de GM-CSF par les lymphocytes MAIT participe à la différentiation de monocytes en cellules dendritiques inflammatoires (moDC) favorisant la réponse des LT $CD4^+$. En plus de leur capacité à produire des médiateurs solubles immunomodulateurs, les lymphocytes MAIT possèdent des propriétés cytotoxiques qui leur permettent de directement lyser des cellules infectées par des bactéries intracellulaires (*e.g. E. coli*, *H. pylori*) (Booth et al. 2015; Bourhis et al. 2013*)*.

La fréquence des lymphocytes MAIT est réduite dans le sang de patients admis pour des infections bactériennes (tuberculose, pneumonies, gastrite, péritonite) ou virales (grippe, hépatites, SIDA, COVID-19) (Godfrey et al. 2019). De plus, une diminution prolongée de la fréquence des lymphocytes MAIT circulants chez des patients sévères admis en réanimation est associée à une susceptibilité accrue à une surinfection nosocomiale (Grimaldi et al. 2014). Il est important de noter qu'une diminution des lymphocytes MAIT circulants peut refléter deux processus cellulaires : soit ces cellules migrent vers le site inflammatoire pour orchestrer la réponse immunitaire, soit leur activation induit leur mort cellulaire. Dans ce contexte, une cohorte de patients sous dialyse péritonéale associée à une péritonite aiguë présente une fréquence augmentée de lymphocytes MAIT dans l'effluent de la dialyse comparée à des patients dialysés exempts d'infections, suggérant ainsi une migration ou une prolifération de ces cellules au site inflammatoire (Liuzzi et al. 2016). Récemment, un polymorphisme de *MR1* décrit dans une population vietnamienne est associé à une susceptibilité augmentée à la tuberculose suggérant un effet bénéfique des lymphocytes MAIT dans cette pathologie (Seshadri et al. 2017).

Le développement de modèles murins a été déterminant dans l'étude du rôle des lymphocytes MAIT dans diverses infections et a permis d'explorer leur phénotype fonctionnel

au niveau des tissus périphériques. Ainsi, il a été montré que les lymphocytes MAIT jouent un rôle protecteur dans de nombreuses pathologies respiratoires notamment *Francisella tularensis*, *Legionella longbeachae* et *Klebsiella pneumoniae* (Georgel et al. 2011; López-Rodríguez et al. 2023; A. Meierovics, Yankelevich, et Cowley 2013; Wang et al. 2018; Zhao et al. 2021). En effet, l'absence de ces cellules perturbe la réponse antibactérienne, comme en témoigne l'augmentation de la charge bactérienne dans le poumon des souris *Mr1*$^{-/-}$ comparées au groupe contrôle. Une infection à *F. tularensis*, *L. longbeachae* ou *S. Typhymurium* entraine une accumulation persistante des lymphocytes MAIT pulmonaires, associée à une polarisation vers un profil Th1 (Chen et al. 2017; Wang et al. 2018; Zhao et al. 2021). De plus, CXCL16 participe à la rétention des lymphocytes MAIT pulmonaires, exprimant majoritairement CXCR6, à la suite d'une infection à *F. tularensis* (Yu et al. 2020). Ces travaux ont permis de mettre en place un modèle d'expansion des lymphocytes MAIT *in vivo* à partir de la souche vaccinale de *S. Typhymurium*.

À l'instar de ces pathologies respiratoires, les lymphocytes MAIT migrent vers le tractus urinaire et contribuent à la clairance bactérienne dans un contexte d'infection urinaire causée par la bactérie *E. coli*. Chez l'Homme, ces cellules sont retrouvées dans l'urine de patients atteints d'infection urinaire (Cui et al. 2015). Dans un contexte de sepsis, la mortalité de souris déficientes en lymphocytes MAIT est accrue et s'accompagne d'une augmentation de la charge bactérienne (Trivedi et al. 2020). Bien que les lymphocytes MAIT participent à la résolution de certaines infections bactériennes, elles possèdent un effet délétère dans d'autres contextes. En effet, il a été démontré chez la souris que l'accumulation de lymphocytes MAIT dans la muqueuse gastrique infectée par *Helicobacter pylori* induit une réponse inflammatoire excessive et aggrave la pathologie (Booth et al. 2015; D'Souza et al. 2018; Ming et al. 2021).

La mise en évidence de la capacité des lymphocytes MAIT à répondre à différentes cytokines activatrices a permis de mettre en lumière leur capacité remarquable à répondre à de multiples infections virales alors que ces derniers sont exempts de la machinerie de biosynthèse de la riboflavine. En effet, il a été montré que, chez des patients infectés par le virus de la dengue et IAV, les lymphocytes MAIT circulants sont activés et produisent du Gzm B lors de la phase aiguë de l'infection (van Wilgenburg et al. 2016). En opposition, une infection par le virus de l'hépatite C est caractérisée par une altération fonctionnelle des lymphocytes MAIT dès la phase aiguë. Cette observation s'accompagne d'une diminution de la fréquence des lymphocytes MAIT aussi bien dans le sang qu'au niveau du foie (Bolte et al. 2017). De plus, la mise en place d'un traitement antiviral ne permet pas de restaurer la fréquence et les fonctions

des lymphocytes MAIT dans le sang (Bolte et al. 2017; Hengst et al. 2016; Spaan et al. 2016). Des données similaires sont observées chez des patients infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) (Cosgrove et al. 2013; Eberhard et al. 2014; Leeansyah et al. 2013). Cette altération fonctionnelle des lymphocytes MAIT pourrait alors favoriser le développement de co(sur)-infections microbiennes chez les patients VIH^+ stade SIDA. Le ciblage non spécifique des lymphocytes MAIT provenant de patients a permis de restaurer *in vitro* ces fonctions cytotoxiques, avec l'augmentation de Gzm A, Gzm B et de perforine, suite à l'ajout d'IL-7 (Leeansyah et al. 2015). Une étude clinique basée sur le traitement d'IL-7 de patient VIH^+ sous thérapie antirétrovirale montre que le nombre de lymphocytes MAIT augmente après 12 semaines de traitement (Sortino et al. 2018). De façon intéressante, une déficience en lymphocytes MAIT a été publiée chez un patient présentant une mutation homozygote sur le gène MR1 empêchant la formation d'un complexe MR1-Ag. Ce patient souffrait d'une immunodéficience primaire inexpliquée caractérisée par des verrues persistantes associées au papillomavirus (Howson et al. 2020). Ainsi, ces travaux suggèrent que les lymphocytes MAIT participent à la réponse antimicrobienne.

Dans un contexte de pneumonies virales, il a été montré que les lymphocytes MAIT peuvent jouer un rôle bénéfique ou délétère selon la pathologie. En effet, van Wilgenburg et ses collègues ont mis en évidence que les lymphocytes MAIT sont essentiels durant une infection grippale chez la souris (van Wilgenburg et al. 2018). Les fonctions attribuées aux lymphocytes MAIT dans cette pathologie ne sont pas encore connues. Toutefois, des données récentes non publiées de notre laboratoire montrent que les propriétés liées à la réparation tissulaire et la régulation de la réponse inflammatoire de ces cellules pourraient participer à combattre les processus d'immunopathologie. Pendant la pandémie de COVID-19, de nombreux travaux ont tenté de comprendre la contribution des lymphocytes MAIT durant une infection à SARS-Cov-2 (*Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*), mais les résultats sont parfois contradictoires. Les patients admis en service de réanimation avec une atteinte modérée ou sévère présentent une forte diminution de la fréquence de lymphocytes MAIT dans le sang associée à une surexpression des marqueurs d'activation tels que CD69, CD38 et PD-1, Gzm B (Flament et al. 2021; Jouan et al. 2020; Parrot et al. 2020; Youngs et al. 2021). Parallèlement, un enrichissement des lymphocytes MAIT est décrit dans les voies aériennes profondes suggérant le recrutement de cette population lymphocytaire au niveau du lieu d'infection (Jouan et al. 2020). Dans certains travaux, le profil d'activation des lymphocytes MAIT est corrélé négativement avec certains critères cliniques tels que le niveau d'hypoxie et

il est associé à une issue clinique fatale (Flament et al. 2021; Parrot et al. 2020; Youngs et al. 2021). Contrairement à d'autres études, les données obtenues au laboratoire suggèrent que les lymphocytes MAIT jouent un rôle bénéfique dans l'issue clinique des patients atteints de la COVID-19. Toutefois, ces résultats contradictoires peuvent être expliqués par la faible mortalité des patients inclus au centre hospitalier universitaire de Tours et soulèvent l'importance des études longitudinales dans la caractérisation du rôle des lymphocytes MAIT dans des infections respiratoires.

Bien que les recherches sur les infections fongiques soient limitées, des travaux préliminaires ont montré *in vitro* que les lymphocytes MAIT humaines étaient activés en réponse à plusieurs espèces de champignons possédant la voie de biosynthèse de la riboflavine telles que *Candida albicans, Saccharomyces cerevisiae et Aspergillus fumigatus* (Dias, Leeansyah, et Sandberg 2017; Jahreis et al. 2018; Le Bourhis et al. 2010).

5. *Lymphocytes MAIT et potentiel immunothérapeutique*

Étant donné leur vaste spectre de fonctions, l'absence de génération de réactions allogéniques et la possibilité de les expandre et les manipuler (*e.g.* CAR, en anglais *chimeric antigen receptor-modified*), les lymphocytes MAIT constituent des cibles intéressantes pour de futures thérapies cellulaires. Leur potentiel immunothérapeutique a déjà été proposé dans certaines pathologies à la suite d'un transfert de ces cellules « pré-activées » dans des souris déficientes en lymphocytes MAIT ou via leur activation sélective en utilisant du 5-OP-RU. Toutefois, une caractérisation approfondie de leurs fonctions reste primordiale. À titre d'exemple, en prévention d'une infection à *M. tuberculosis*, une instillation de 5-OP-RU combinée au CpG ou au Pam2Cys détériore le *priming* des lymphocytes T $CD4^+$ dans les ganglions lymphatiques, indispensable à la clairance bactérienne. En revanche, une stimulation des lymphocytes MAIT avec du 5-OP-RU/CpG durant une infection chronique de *M. tuberculosis* améliore le contrôle de la charge bactérienne dans le poumon des souris traitées par rapport à celui des souris non traitées (Sakai et al. 2021). Récemment, il a été démontré que la stimulation des lymphocytes MAIT avec l'administration de 5-OP-RU module l'activité antitumorale des lymphocytes NK et diminue le nombre de métastases chez la souris (Petley et al. 2021). Bien qu'intéressantes, ces données doivent être étayées par des analyses plus fines notamment sur les mécanismes impliqués et la possible toxicité associée.

Ainsi, comme nous l'avons décrit dans cette première partie du manuscrit, les lymphocytes MAIT sont importants dans l'orchestration de la réponse immunitaire dans de nombreuses pathologies. Leur contribution a largement été décrite dans des contextes d'infections respiratoires par des bactéries Gram négatif, cependant peu de travaux se sont focalisés sur leur(s) fonction(s) en réponse à des bactéries Gram positif. À ce titre, nous nous sommes intéressés dans ce travail de thèse aux pneumonies causées par *Streptococcus pneumoniae*, l'agent étiologique majeur dans les pneumonies bactériennes communautaires. Dans la suite de ce manuscrit, nous vous présenterons des généralités sur la biologie de ce pathogène opportuniste et la physiopathologie de l'infection causée par cette dernière.

Chapitre II : Pneumocoque (*Streptococcus pneumoniae*)

Le système respiratoire opère continuellement des échanges gazeux vitaux au niveau de l'épithélium alvéolaire (10 000 L d'air par jour chez l'Homme). Ce processus s'appuie sur une étroite interaction entre l'épithélium des voies aériennes et la réponse immunitaire indispensable au contrôle de l'afflux de polluants et micro-organismes inhalés. Néanmoins, dans certaines situations, une infection des voies respiratoires inférieures par des pathogènes de diverses origines (bactériennes, virales et fongiques) peut se développer.

Streptococcus pneumoniae, également appelé pneumocoque, est un diplocoque Gram positif encapsulé regroupant plus de 100 sérotypes aux pouvoirs pathogènes variables (Ganaie et al. 2020). Ce micro-organisme colonise majoritairement les voies respiratoires supérieures de manière asymptomatique. Il est estimé que 27 à 65 % des enfants de moins de 5 ans en sont porteurs, contre seulement 10 % chez les adultes (Abdullahi et al. 2012; Yahiaoui et al. 2016). Ces données soulignent le lien étroit entre l'immaturité du système immunitaire et la colonisation de cette bactérie chez l'hôte. Dans certaines conditions, ce pathogène opportuniste peut alors détourner les barrières de défense de l'hôte et envahir de multiples tissus tels que les poumons, le cerveau, les oreilles et la circulation sanguine.

A. Épidémiologie et pathologies associées

Les infections à pneumocoques sont classées en deux catégories : les pathologies non invasives (otites, sinusites) et invasives (méningites, pneumonies, septicémies). Dans de plus rares cas, le pneumocoque peut également être la cause de péricardite ou d'arthrite. Ces maladies touchent majoritairement les enfants de moins de 5 ans, les personnes âgées et les personnes immunodéficientes (**Figure 10**). En 2015, il a été estimé à l'échelle mondiale que plus de 300 000 enfants sont décédés des suites d'infections à pneumocoques (Wahl et al. 2018). En outre, d'autres facteurs de risque augmentent la survenue de ces pathologies invasives comme les maladies chroniques (*e.g.* diabète, BPCO), l'alcoolisme et le tabagisme (Fukuda et al. 2022; Ochoa-Gondar et al. 2023).

Étant donné sa présence dans les voies aériennes, *S. pneumoniae* est la cause majeure de pneumonie aigüe communautaire (PAC) d'origine bactérienne. Une étude réalisée par le *Global Burden of Disease* a recensé plus de 97 millions de pneumonies à pneumocoque dont 500 000 décès dans le monde en 2021 (Bender et al. 2024).

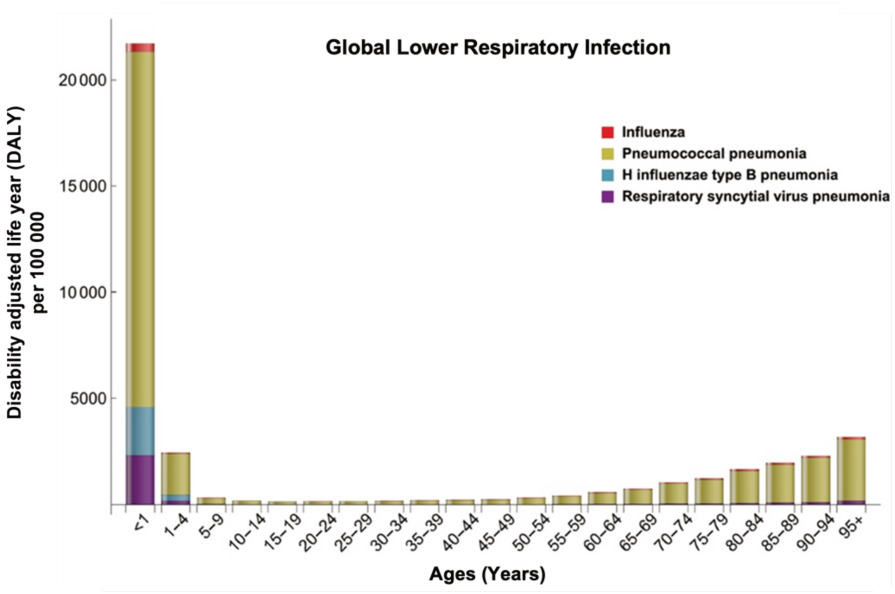


Figure 10 : Distribution mondiale des infections respiratoires basses d'origine bactérienne en fonction de l'âge. D'après Brooks et Mias 2018

Le pneumocoque est également impliqué dans les complications liées à des pathologies respiratoires préexistantes. La co-infection par *S. pneumoniae* lors de pneumonie d'origine virale ou bactérienne aggrave la sévérité de la pathologie et augmente le taux de mortalité. À ce titre, des études rétrospectives sur la pandémie de grippe espagnole de 1918 ont révélé que 40 % des cas mortels présentaient une co-infection bactérienne. En outre, *S. pneumoniae* était le pathogène le plus fréquemment retrouvé dans le sang ou les biopsies de poumons des patients présentant une co-infection avec le virus grippal H1N1 (Chien, Klugman, et Morens 2009; Morens, Taubenberger, et Fauci 2008). Plus récemment, une étude épidémiologique chinoise menée entre 2009 et 2020 a montré que la co-infection par le virus respiratoire syncytial et le pneumocoque était la plus communément identifiée chez les enfants atteints de PAC sévère (Liu et al. 2023).

B. Enjeux des traitements prophylactiques et thérapeutiques

La commercialisation de deux vaccins ciblant des Ags de la capsule polysaccharidique du pneumocoque a marqué une avancée majeure dans la prévention des infections à pneumocoque. Le Pneumovax® 23 ou PPV23 (*23-valent pneumococcal polysaccharide-based vaccine*) a été le premier vaccin polyosidique non conjugué à 23 valences développé. Cependant, le mécanisme associé à la reconnaissance des antigènes polyosidiques par les lymphocytes B est indépendant des lymphocytes T, ce qui confère une immunité transitoire entrainant la nécessité d'un rappel 5 ans après la vaccination. Chez les enfants de moins de 2 ans, la production d'Ac de façon indépendante des lymphocytes T est peu efficace (Siegrist et Aspinall 2009). Dans ce contexte, le développement de vaccin polysaccharidique conjugué (PCV : *pneumococcal conjugate vaccin*) à une protéine immunogénique a amélioré l'efficacité de la réponse humorale. À ce jour, plusieurs PCV sont disponibles, intégrant de plus en plus de sérotypes (PCV7, PCV10, PCV13, PCV15 et PCV20) afin de mieux couvrir les souches de pneumocoques les plus fréquemment responsables d'infections invasives. En France, la vaccination est devenue obligatoire depuis janvier 2018 pour les nouveau-nés, avec un calendrier vaccinal prévoyant plusieurs injections de PCV13 ou PCV15. Chez les personnes à risques, une injection du PCV20 ou PPV23 est fortement recommandée. Bien que l'effet bénéfique de la vaccination varie selon les pays et leurs campagnes d'immunisation, l'introduction de ces vaccins a réduit le nombre d'infections invasives à pneumocoques au niveau mondial (Li et al. 2023; Wahl et al. 2018). Toutefois, il convient de souligner que cet effet est en partie atténué par l'augmentation de la prévalence de sérotypes non couverts par les vaccins (Gottberg et al. 2014; Ubukata et al. 2018).

Depuis quelques années, l'émergence de nouveaux sérotypes liée à la vaccination s'est accompagnée d'une acquisition croissante de résistance aux antibiotiques (Li et al. 2023). Le traitement initial repose sur l'administration de β-lactamines, de macrolides ou/et de fluoroquinolone. Néanmoins, la capacité du pneumocoque à intégrer du matériel génétique provenant d'autres souches et espèces de streptocoques accélère le processus de diffusion des gènes de résistance aux antibiotiques, soulevant des préoccupations quant aux options thérapeutiques futures (Hanage et al. 2009). Ainsi, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) a inclus le pneumocoque dans les 14 pathogènes de surveillance prioritaire en 2024.

Ces travaux mettent en lumière l'importance de développer de nouveaux axes thérapeutiques complémentaires, en tenant en compte non seulement des caractéristiques du pathogène, mais également de la modulation de la réponse immunitaire de l'hôte contre le pneumocoque.

C. Implication des facteurs de virulence dans la pathogenèse

Chez un hôte sain, le pneumocoque est une bactérie commensale de la voie nasopharyngée, capable de devenir pathogène en colonisant la muqueuse pulmonaire puis de progresser vers d'autres organes internes. La pathogenèse repose sur ce processus d'invasion qui implique l'expression d'un large panel de facteurs de virulence facilitant l'échappement au système immunitaire et l'invasion tissulaire. Parmi, ces facteurs, la capsule polysaccharidique, la pneumolysine, les adhésines, ainsi que d'autres protéines, jouent un rôle central dans la pathogenèse.

1. Transmission

Les infections à pneumocoque sont souvent saisonnières avec une augmentation de la prévalence lors des périodes fraiches et sèches (Numminen et al. 2015). La transmission se fait principalement par contact direct et étroit, associée à une charge bactérienne importante dans le nasopharynx, via les gouttelettes d'expectorations et les sécrétions nasales (Zafar et al. 2016). La colonisation des voies aériennes supérieures par le pneumocoque, en particulier l'inflammation associée, constitue un prérequis essentiel pour le passage de la bactérie vers un nouvel hôte. À titre d'exemple, la délétion du TLR2 chez la souris diminue la sécrétion et la transmission de *S. pneumoniae* (Richard et al. 2014). Au même titre, une infection par IAV amplifie l'environnement inflammatoire, privilégiant la sécrétion du pneumocoque (Diavatopoulos et al. 2010). Ce processus est favorisé par l'expression de multiples facteurs de virulence bactérienne. Parmi eux, la capsule polysaccharidique et la pneumolysine participent, respectivement, à l'échappement de l'action de la mucine et l'induction de l'inflammation (Weiser, Ferreira, et Paton 2018; Zafar et al. 2017). De façon intéressante, le pneumocoque peut survivre pendant plusieurs jours dans de la salive (Verhagen et al. 2014). Dans un contexte environnemental appauvri en nutriments, *S. pneumoniae* peut survivre à la dessiccation pendant plusieurs semaines (Walsh et Camilli 2011). En outre, la production de biofilm sur des surfaces inertes, telles que le plastique, prolonge sa survie (Chao et al. 2014). Ces données soulignent ainsi la possibilité d'une transmission bactérienne indirecte via des objets contaminés.

L'immunisation, que ce soit par un vaccin ou suite à une infection antérieure par le pneumocoque, joue un rôle crucial dans la prévention de la colonisation d'un nouvel hôte. La présence d'immunoglobulines G (IgG) spécifiques dirigées contre la capsule polysaccharidique permet l'agglutination des Ac et des Ags, facilitant ainsi l'élimination de *S. pneumoniae* par les phagocytes. Cependant, il est important de noter que ce pathogène possède des mécanismes d'évasion immunitaire. Il est notamment capable de produire une

métalloprotéinase, ZmpA, impliqué dans le clivage des IgA (Roche et al. 2015). Cela lui permet d'échapper au processus d'agglutination des IgA présents au niveau de la muqueuse et de coloniser la région nasopharyngée.

2. De la colonisation à l'invasion

La colonisation des voies aériennes supérieures constitue la première étape dans la pathogenèse du pneumocoque. Cette colonisation asymptomatique peut persister pendant plusieurs semaines, voire plusieurs mois. Cependant, pour établir et maintenir cette présence, ce pathogène opportuniste a développé divers mécanismes d'échappement immunitaire, d'attachement à l'épithélium pulmonaire et d'invasion bactérienne (**Figure 11**). Ces stratégies lui permettent de contourner les défenses de l'hôte et favoriser sa dissémination vers d'autres sites stériles (poumons, sang, méninges), jouant ainsi un rôle clé dans le développement des pathologies invasives.

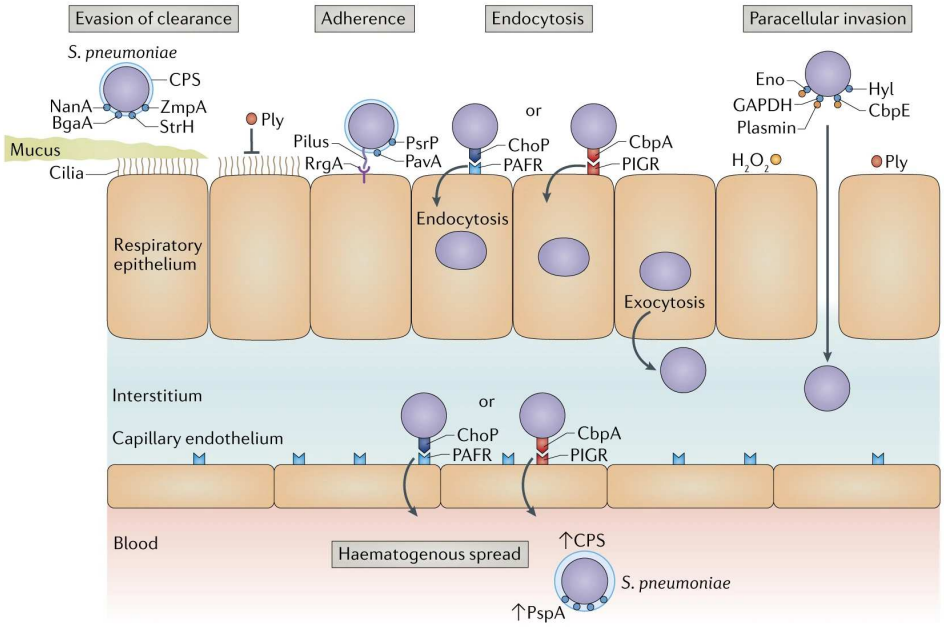


Figure 11 : Implication des facteurs de virulence dans la colonisation et l'invasion du pneumocoque. D'après Weiser, Ferreira, et Paton 2018

Le mucus est la première barrière de défense rencontrée par *S. pneumoniae*. Toutefois, ce pathogène opportuniste est capable d'échapper à la séquestration et la clairance bactérienne via l'expression de divers facteurs de virulence, tels que la capsule polysaccharidique et différentes protéases. Outre la dégradation du mucus, la neuraminidase A (NanA), la β-galactosidase (BgaA) et la β-*N*-acetylglucosamidase (StrH) jouent un rôle clé dans la déglycosylation des protéines de surface de l'épithélium pulmonaire, facilitant ainsi l'adhésion du pneumocoque aux cellules hôtes (Weiser, Ferreira, et Paton 2018). De plus, la sécrétion de

l'autolysine LytA, impliquée dans la réduction de l'épaisseur de la capsule du pneumocoque, contribue à exposer davantage les adhésines ancrées à la paroi bactérienne (Hammerschmidt et al. 2005; Kietzman et al. 2016). Bien que les pili ne soient pas exprimés par toutes les souches de *S. pneumoniae*, ces structures participent à l'attachement de la bactérie via leur région d'adhésine RrgA, renforçant ainsi l'interaction avec l'hôte (Miao et al. 2023).

L'interaction entre les composés bactériens et les récepteurs de surface de l'épithélium constitue une étape clé dans l'invasion des organes. Toutefois, la capacité du pneumocoque à transloquer au travers de l'épithélium pour atteindre la circulation sanguine varie selon les sérotypes. Ce processus d'invasion fait intervenir de multiples facteurs de virulence. À titre d'exemple, les phosphorylcholines (ChoP) et les adhésines CbpA (*choline-binding protein A*), présentes dans la paroi bactérienne, interagissent, respectivement, avec les récepteurs PAFR (*platelet-activating factor receptor*) et PIGR (*polymeric immunoglobilin receptor*) (Cundell et al. 1995; J. R. Zhang et al. 2000). Cette interaction entraine le recyclage de ces récepteurs participant à l'internalisation du pneumocoque. Une fois libérée dans l'espace interstitiel, la bactérie peut envahir d'autres tissus notamment les méninges via ces mêmes composés bactériens.

Par ailleurs, le pneumocoque exprime d'autres molécules clés impliquées dans l'invasion tissulaire, plus précisément dans la dégradation de l'épithélium pulmonaire et de l'endothélium de la barrière hématoencéphalique. Parmi ces molécules, la pneumolysine joue un rôle central dans l'invasion paracellulaire. Cette toxine, appartenant à la famille des *cholesterol-dependent cytolysin*, se lie au cholestérol présent dans la membrane cellulaire et s'oligomérise avec plus de 50 monomères pour former des pores dans la membrane plasmique des cellules épithéliales conduisant à des échanges incontrôlés d'ions et à l'apoptose des cellules (Pereira et al. 2022). En outre, la pneumolysine agit sur les jonctions serrées de l'épithélium, favorisant leur dissociation et ainsi la dissémination bactérienne (Rayner et al. 1995). De multiples enzymes bactériennes participent également à l'invasion paracellulaire notamment par la production de peroxyde d'hydrogène impliqué dans l'apoptose cellulaire. De plus, l'énolase et la GAPDH (glyceraldehyde-3-phosphate déhydrogénase) interagissent et séquestrent le plasminogène afin de faciliter l'adhésion et la pénétration tissulaire du pneumocoque (Attali et al. 2008). L'ensemble de ces facteurs de virulence participe à la destruction de l'épithélium pulmonaire et de la barrière hématoencéphalique, responsable du développement de pneumonie, de méningite et de septicémie (Weiser, Ferreira, et Paton 2018).

D. Réponse anti-pneumocoque et échappement bactérien

1. Réponse immunitaire de la barrière épithéliale pulmonaire

a. Mucus

Le mucus constitue l'une des premières lignes de défense des voies respiratoires en formant un tapis muqueux protecteur qui recouvre l'épithélium pulmonaire. Les mucines, présentes dans le mucus, sont des glycoprotéines essentielles à l'agglutination des pathogènes et à leur séquestration dans ce milieu (Whitsett et Alenghat 2015). Des peptides antimicrobiens et des Ig sont également sécrétés dans le mucus et participent à la clairance mucociliaire. Les micro-organismes ou les particules inhalés sont ainsi incapables de rejoindre l'épithélium et sont transportés vers la trachée grâce aux battements ciliaires des cellules épithéliales pulmonaires. Le pneumocoque possède plusieurs voies d'échappement au mucus. L'interaction électrostatique entre les mucines et cette bactérie est inhibée par la présence de la capsule polysaccharidique chargée négativement (A. L. Nelson et al. 2007). L'impact de la capsule dans le processus d'invasion bactérienne pourrait ainsi expliquer la faible prévalence de souches non capsulées dans les pathologies pneumococciques sévères. Par ailleurs, les protéases NanA, BgaA et StrH participent à la dégradation de l'acide sialique des mucines empêchant l'interaction avec le pathogène (Weiser, Ferreira, et Paton 2018). La pneumolysine inhibe, quant à elle, le processus mécanique des battements ciliaires (Steinfort et al. 1989).

b. Système du complément

Le système du complément est caractérisé par une cascade de réactions protéolytiques qui conduit à la phagocytose, l'inflammation et/ou la destruction membranaire du pathogène. Trois voies d'activation sont définies selon les mécanismes et les molécules solubles impliquées dans la reconnaissance du micro-organisme. La première voie identifiée correspond à la voie classique qui interagit avec des complexes d'anticorps/pathogène via la molécule du complément C1. La voie alternative est initiée par l'hydrolyse spontanée du composé C3 au contact de composés bactériens. Enfin, la voie des lectines reconnait, par l'intermédiaire de la protéine MLB (*Mannose-binding lectin*) et de la ficoline, des glycoprotéines du pathogène. Les trois voies conduisent à l'activation enzymatique de la C3 convertase, essentielle aux processus antimicrobiens cités ci-dessus. Des études cliniques suggèrent que le système du complément est important dans l'opsonisation, la phagocytose et l'initiation de l'inflammation lors de l'infection par le pneumocoque (Skattum et al. 2011; Yuste et al. 2008). Au même titre, des expériences menées chez la souris montrent que la déficience pour l'un des composés du complément compromet la réponse anti-pneumocoque, plus particulièrement le contrôle de la

dissémination bactérienne et l'activation des phagocytes (Brown et al. 2002; Rupprecht et al. 2007). Bien que ces travaux montrent que le système du complément contribue à l'élimination du pneumocoque, l'efficacité de ce processus est variable selon le sérotype (Melin et al. 2010). En effet, la capsule inhibe la reconnaissance des molécules solubles du complément et des Ac sur la bactérie altérant ainsi la phagocytose. Les souches non capsulées sont, quant à elles, plus sensibles aux protéines du complément (Hyams et al. 2010). Par ailleurs, les protéines de surface PspA er CbpA sont capables de se fixer à de nombreuses molécules impliquées dans le système du complément et d'inhiber ainsi la voie classique et alternative. En guise d'exemple, PspA et CbpA séquestrent, respectivement, la protéine régulatrice du complément C4BP (*C4 binding protein*) et le facteur H (Gil, Noursadeghi, et Brown 2022). Les facteurs de virulence PspA et la pneumolysine agissent en synergie pour inhiber la fixation du complément sur le pneumocoque, responsable de septicémie (Yuste et al. 2005).

c. *Les protéines du surfactant*

Le surfactant joue un rôle crucial dans le maintien de la tension superficielle entre l'air et le liquide présent dans les alvéoles. Quatre protéines du surfactant (SP-A, SP-B, SP-C, SP-D) contribuent à l'homéostasie de ce liquide tensioactif. Par ailleurs, il a été décrit que les SP-A et SP-D participent également à l'immunité innée de par leur implication dans l'opsonisation, la phagocytose et l'activation du complément. Dans un contexte d'infection par le pneumocoque, SP-A se fixe sur la bactérie et améliore la phagocytose par les macrophages alvéolaires de rat *in vitro*. Contrairement à SP-A, l'agglutination de SP-D sur *S. pneumoniae* ne facilite pas l'élimination du pathogène par les neutrophiles (Rania Jounblat et al. 2004). Néanmoins, le même laboratoire a montré que SP-D contrôle la colonisation et la dissémination bactérienne chez des souris sauvages comparées à celles déficientes pour SP-D (R. Jounblat et al. 2005). Chez l'Homme, la présence de polymorphismes nucléotidiques simples sur les gènes codant les SP-A et SP-D est significativement corrélée à la sévérité de la pathologie de patients admis pour une PAC à pneumocoque suggérant l'importance de ces protéines dans la réponse innée antimicrobienne (García-Laorden et al. 2011).

d. *Pattern Recognition Receptors (PRR)*

L'immunité innée se distingue de la réponse adaptative par sa capacité à reconnaitre rapidement des motifs moléculaires associés aux microbes et/ou aux dommages cellulaires. Ces éléments conservés sont, respectivement, appelés MAMPs (*Microbe-associated molecular patterns*) et DAMPs (*Damage-associated molecular patterns*). Ils sont détectés par diverses classes de récepteurs innées, ou PRR, tels que les TLR, les NLR (*NOD-like receptors*), les RLR

(*RIG-I-like receptors*), les CLR (*C-type lectin receptors*) et les ALR (*AIM2-like receptors*). Ce processus de reconnaissance initie la réponse immunitaire avec la production de médiateurs inflammatoires. Dans un contexte d'infection à pneumocoque, les cellules de l'immunité innée sont capables de reconnaitre différents motifs bactériens conservés (**Figure 12**).

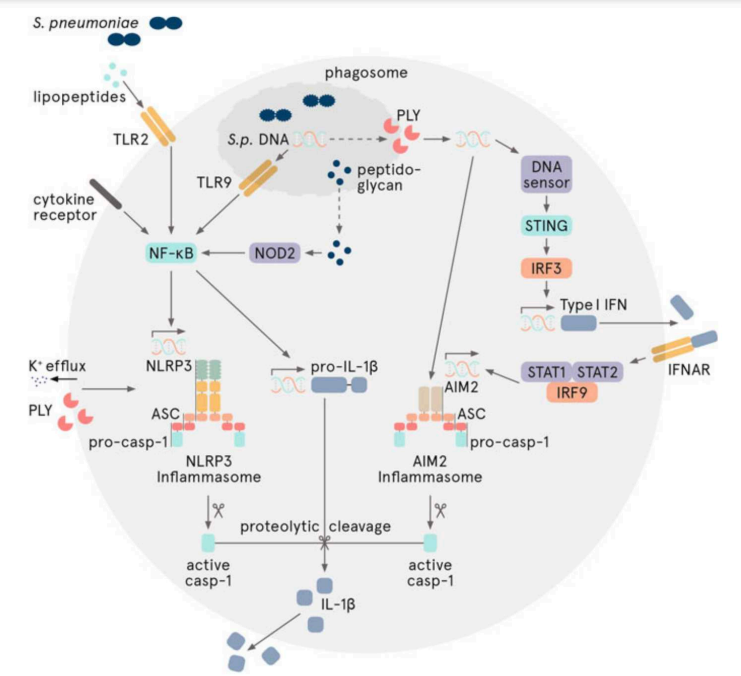


Figure 12 : Mécanismes de reconnaissance du pneumocoque par les PRR.
D'après Rabes, Suttorp, et Opitz 2016

Le TLR2 détecte des composés de la paroi bactérienne tels que l'acide lipotéitoïque et le peptidoglycane (Paterson et Mitchell 2006; Schwandner et al. 1999). Une fois le pneumocoque internalisé dans le phagolysosome, d'autres motifs seront reconnus par des senseurs endosomaux ou cytosoliques. À titre d'exemple, le TLR9 interagit avec les séquences CpG non méthylées de l'ADN alors que NOD2, présent dans le cytosol, détecte le muramyldipeptide, un élément du peptidoglycane (Albiger et al. 2007; Opitz et al. 2004). La pneumolysine est, quant à elle, reconnue par le TLR4, récepteur initialement associé à la détection du lipopolysaccharide (LPS) retrouvé dans la membrane des bactéries Gram négatif (Malley et al. 2003; Srivastava et al. 2005). Outre cette reconnaissance, la formation de pores dans la membrane cellulaire induite par la pneumolysine entraine l'efflux de potassium et l'activation de l'inflammasome NLRP3 (M. Hassane et al. 2017; McNeela et al. 2010; Witzenrath et al. 2011). De plus, il a été suggéré que ce facteur de virulence est également à l'origine de la libération dans le cytosol d'ADN pneumococcique présent dans le phagosome. Cet ADN interagit alors avec l'inflammasome AIM2 (Fang et al. 2011).

Les processus de reconnaissance par les TLR et NOD2 conduisent à l'activation du facteur de transcription NF-KB impliquée dans la production de médiateurs inflammatoires et le recrutement de cellules immunitaires sur le site de l'infection. À ce titre, il a été montré, dans de nombreux modèles murins, qu'une délétion pour ces récepteurs diminue la survie à la suite d'une infection à pneumocoque. De façon intéressante, une déplétion unique d'un TLR n'est pas suffisante pour altérer drastiquement la susceptibilité au pneumocoque suggérant une synergie fonctionnelle entre ces récepteurs (Dorrington et al. 2013; Lee et al. 2007). Plus précisément, une infection chez des souris triples *knockout* TLR7$^{-/-}$TLR9$^{-/-}$TLR13$^{-/-}$ augmente la mortalité d'encéphalite pneumococcique en comparaison à celle des souris déficientes pour un seul TLR. Ce phénotype est associé à une diminution de la production de cytokines et chimiokines, notamment par les macrophages, retardant le recrutement précoce des neutrophiles dans le poumon (Famà et al. 2020). En outre, une déplétion de la protéine adaptatrice MyD88, impliquée dans la voie de signalisation de multiples TLR, altère significative la réponse anti-pneumocoque (Albiger et al. 2005; Dudek et al. 2016). Par ailleurs, lors d'une infection pneumococcique, les inflammasomes AIM2 et NLRP3 contribuent à la production d'IL-1β et d'IL-18 via l'activation de la caspase 1. Une déficience pour l'un de ces deux récepteurs facilite la dissémination bactérienne et augmente la susceptibilité au pneumocoque (Feng et al. 2019; McNeela et al. 2010; Witzenrath et al. 2011). Cependant, des données contraires ont montré qu'une délétion pour *Nlrp3* et *Asc*, gène codant la protéine adaptatrice ASC de certains inflammasomes, améliore la clairance bactérienne et la survie des animaux (van Lieshout et al. 2018). Ces observations soulèvent l'importance d'étudier le rôle bénéfique ou délétère de ces récepteurs pour divers sérotypes et pathologies (résistance *vs* tolérance) pneumococciques. L'ensemble de ces travaux montre que ces PRRs constituent des éléments cruciaux de la réponse anti-pneumocoque.

2. Acteurs cellulaires de la réponse immunitaire

a. Macrophages alvéolaires

Les macrophages alvéolaires représentent la première ligne de défense cellulaire contre les pathogènes respiratoires. Ces cellules sentinelles sont capables de reconnaitre rapidement des infections grâce à l'expression de multiples PRR participant ainsi à l'immunosurveillance des alvéoles. Une fois activées, ces cellules contribuent à la clairance du pathogène par deux mécanismes : la phagocytose et la production de ROS. Outre ces fonctions, les macrophages alvéolaires jouent un rôle crucial dans l'immunomodulation contribuant notamment au recrutement d'acteurs de la réponse immunitaire.

Lors des premières phases de colonisation pulmonaire, les macrophages alvéolaires jouent un rôle important dans la clairance du pneumocoque (Dockrell et al. 2003; Knapp et al. 2012). Ces propriétés antimicrobiennes se manifestent par leur capacité à phagocyter la bactérie favorisée par l'intervention d'opsonines (Gordon et al. 2000). Toutefois, comme nous l'avons abordé précédemment, le pneumocoque dispose de nombreux facteurs de virulence impliqués dans l'échappement à l'opsonisation. Les macrophages alvéolaires expriment le récepteur *scavenger* MARCO qui reconnait le pneumocoque et permet sa phagocytose (Arredouani et al. 2004). De plus, l'engagement du récepteur MARCO est associé à des signaux du TLR2 et NOD2 et contribue à la production de médiateurs inflammatoires et au recrutement cellulaire (Dorrington et al. 2013). De façon intéressante, le microbiote intestinal participe aux fonctions phagocytaires des macrophages alvéolaires (Machado et al. 2022; Schuijt et al. 2016). Ce processus conduit à l'élimination bactérienne par les ROS et les espèces réactives du nitrogène (RNS) libérées au sein du phagolysosome. Néanmoins, le pneumocoque exprime différentes enzymes capables de contourner ces mécanismes de clairance (Aberdein et al. 2013). Lorsque les propriétés intrinsèques du macrophage ne sont pas suffisantes pour éliminer le pneumocoque, il a été montré qu'un mécanisme d'apoptose cellulaire est déclenché par les macrophages alvéolaires afin de contrôler la dissémination du pathogène (Bewley et al. 2011; Dockrell et al. 2003; Marriott et al. 2004).

Par ailleurs, les macrophages alvéolaires modulent la réponse immunitaire en produisant de multiples médiateurs inflammatoires. Ces fonctions deviennent particulièrement essentielles au recrutement cellulaire lorsque la clairance bactérienne est insuffisante. À titre d'exemple, la production d'IL-1β induit la production de CXCL8 par les cellules épithéliales pour le recrutement des neutrophiles (Marriott et al. 2012) et l'activation des lymphocytes γδT producteurs d'IL-17 (Hassane M, 2016).

b. Neutrophiles

Les neutrophiles représentent la population leucocytaire la plus abondante de la circulation sanguine chez l'Homme. En réponse à une infection, ces cellules sont massivement mobilisées et jouent un rôle central dans la réponse immunitaire innée. Les neutrophiles possèdent un large panel de mécanismes et médiateurs antimicrobiens impliqués dans l'élimination d'agents pathogènes.

Les neutrophiles sont les premières cellules recrutées à la suite d'une infection à *S. pneumoniae*. Leur participation est essentielle à la réponse anti-pneumocoque et a été

démontrée dans divers travaux menés chez la souris. En effet, une déplétion des neutrophiles conduit à une altération de la clairance bactérienne associée à une mortalité augmentée (Bou Ghanem et al. 2015; Garvy et Harmsen 1996). Les mécanismes d'action des neutrophiles sont nombreux, cependant l'expression de facteurs de virulence par le pneumocoque complique considérablement la compréhension de ces processus. Il a été montré que la sécrétion de pneumolysine participe à la migration des neutrophiles (Adams et al. 2020; Moreland et Bailey 2006). À l'inverse, la protéine CpbE du pneumocoque intervient dans le clivage enzymatique du facteur PAF inhibant ainsi l'activation des neutrophiles (Hergott et al. 2015).

Les fonctions de phagocytose des neutrophiles constituent l'un des mécanismes clés à l'élimination des pathogènes extracellulaires. L'internalisation de la bactérie conduit à la libération de molécules lytiques et de composés oxydants dans le phagolysosome pour son élimination. À ce titre, il a été démontré que les protéases à sérine, présentes dans les granules des neutrophiles, contribuent à l'activité bactéricide. Chez l'Homme, la libération de l'élastase et de la cathepsine G par les neutrophiles conduit à l'élimination du pneumocoque (Standish et Weiser 2009). Par la suite, l'importance de ces protéases a été confirmée chez la souris. En effet, une délétion de ces protéines augmente la charge bactérienne ainsi que la mortalité (Hahn et al. 2011). Il est important de rappeler que les mécanismes mis en jeu dans la phagocytose du pneumocoque sont limités par les propriétés de la capsule polysaccharidique et d'autres facteurs de virulence. En outre, les propriétés oxydantes des neutrophiles participent à la clairance bactérienne (Herring et al. 2022). Toutefois, le pneumocoque exprime de nombreux gènes impliqués dans la résistance au stress oxydant (Yesilkaya et al. 2013). Outre leurs fonctions de phagocytose, les neutrophiles sont capables de relarguer leur ADN afin de former des pièges extracellulaires, appelés NET (*neutrophil extracellular traps*), constitués d'histones, de peptides antimicrobiens et de protéases. Néanmoins, cette voie est peu efficace dans la réponse anti-pneumocoque. En effet, le pneumocoque est capable de produire des endonucléases qui dégradent l'ADN des NET (Beiter et al. 2006; Jhelum, Sori, et Sehgal 2018).

Des données plus récentes indiquent qu'en plus de ses fonctions directes dans l'élimination du pathogène, le neutrophile est également un constituant à part entière de la régulation de la réponse immune anti-pneumococcique. Ainsi, notre laboratoire a pu mettre en évidence que le neutrophile était une source importante d'IL-1β via son inflammasome NLRP3 permettant une boucle d'amplification positive de leur recrutement dépendant des lymphocytes γδT (M. Hassane et al. 2017).

Bien que les neutrophiles aient une place prépondérante dans la réponse anti-pneumocoque, un recrutement et une activation excessive de ces cellules dans les poumons peuvent être délétères. Ce processus peut conduire à des lésions tissulaires sévères et favoriser la progression de la pneumonie vers un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA). Ainsi, la mise en jeu de mécanismes de régulation de la réponse pro-inflammatoire est indispensable pour limiter ces dommages tissulaires.

c. *Lymphocytes Natural killer*

Les NK sont principalement reconnus pour leur rôle dans les infections virales et la lutte antitumorale. Toutefois, leurs propriétés cytotoxiques et immunorégulatrices participent également à la réponse antibactérienne. Les travaux menés sur les NK ont montré que ces cellules possèdent des effets contradictoires selon la pathologie pneumococcique et le sérotype étudié.

Dans un contexte d'infection à pneumocoque, il a été démontré que les NK humains et murins sont capables de s'activer en réponse à des composés pneumococciques (capsule et paroi) (Mitchell et al. 2012; Sundberg-Kövamees, Grunewald, et Wahlström 2016). Plus spécifiquement, Elhaik-Goldman et ses collègues ont montré que l'activation des NK en réponse au pneumocoque est dépendante du récepteur NKp46 présent à la surface des NK (Elhaik-Goldman et al. 2011). Bien qu'il ne soit pas le seul mécanisme d'activation mis en jeu (Soudja et al. 2012), ce récepteur contribue à l'expression d'IFN-γ et de CD107a. De façon intéressante, cette étude a également montré qu'une déficience pour NKp46 conduit à l'altération du contrôle de la charge bactérienne suggérant un rôle bénéfique des NK dans un contexte de pneumonie à pneumocoque. Des travaux menés au laboratoire ont confirmé ces observations via l'utilisation de souris FHL2$^{-/-}$(Baranek et al. 2017). FHL2 (Four-and-a-half-LIM only protein 2) est un co-facteur de transcription essentiel à la maturation des NK (Castaneda 2017). Ainsi, une déficience pour ce facteur est associée à une susceptibilité accrue au pneumocoque par rapport aux souris contrôles. De plus, le transfert de NK WT (mais pas de NK *Fhl2*$^{-/-}$) chez ces souris améliore leur survie ce qui confirme le rôle protecteur des NK dans ce modèle expérimental.

Par ailleurs, des travaux ont également montré que les NK contribuent au processus physiopathologique de l'infection à pneumocoque. Dans un modèle d'infection pneumococcique, les NK sont une source majeure d'IL-10, une molécule anti-inflammatoire participant à la dissémination bactérienne. Il a été décrit que cette production d'IL-10 par les

NK est induite par le facteur de virulence Sp185, contribuant ainsi à l'échappement immunitaire du pneumocoque (Clark et al. 2020). Dans un autre contexte pathologique, l'IFN-γ, produit principalement par les NK, conduit à une réponse inflammatoire excessive impliquée dans la sévérité de la méningite à pneumocoque (Mitchell et al. 2012).

d. Lymphocytes iNKT et lymphocytes γδT

Tout comme les lymphocytes MAIT, les lymphocytes NKT et lymphocytes γδT appartiennent à la grande famille des lymphocytes T innés (ou non conventionnels). Les caractéristiques et les fonctions de ces deux populations leur permettent, à la fois, d'agir en tant que cellules sentinelles, mais également d'orchestrer la réponse immunitaire. De nombreux travaux se sont déjà intéressés au rôle des lymphocytes iNKT et γδT dans des infections à pneumocoques.

Ces deux populations lymphocytaires constituent des acteurs essentiels à la protection de l'hôte contre le pneumocoque. Des travaux menés chez les souris TCRδ$^{-/-}$, déficiente pour les lymphocytes γδT, ont montré une susceptibilité accrue à *S. pneumoniae* (Ma et al. 2010; Nakasone et al. 2007). Des résultats similaires ont été décrits en absence de lymphocytes iNKT chez les souris (Brigl et al. 2011; Kawakami et al. 2003; Nakamatsu et al. 2007). Ces mécanismes de protection sont associés à une clairance bactérienne efficace induite par les neutrophiles recrutés au site de l'infection. Plus précisément, les lymphocytes γδT sont des sources majeures et rapides d'IL-17A alors que les lymphocytes iNKT produisent majoritairement de l'IFN-γ (Costa et al. 2015; M. Hassane et al. 2017; Kinjo et al. 2011; Nakamatsu et al. 2007). Récemment, il a été montré que les lymphocytes iNKT sécrètent également de l'IL-17A et du GM-CSF essentiels au contrôle de la charge bactérienne (Murray et al. 2022). Ainsi, l'absence de l'une de ces deux populations altère la production de médiateurs inflammatoires tels que MIP-2, TNF-α et l'IL-17A impliqués dans le recrutement de phagocytes.

Ces fonctions immunorégulatrices sont permises suite à l'activation de ces cellules via le TCR ou des signaux innés (Murray et al. 2022). Lors d'une pneumonie à pneumocoque, il a été montré que les cellules dendritiques (DC) CD103^{+} du poumon, également appelées cDC1, contribuent à l'activation des lymphocytes iNKT et des lymphocytes γδT (Ivanov et al. 2012; Murray et al. 2022). De plus, le recrutement et les fonctions protectrices des lymphocytes iNKT sont également dépendants des cDC1. Concernant les lymphocytes iNKT, le groupe de Mitchell Kronenberg a identifié un Ag glycolipidique retrouvé chez *S. pneumoniae* pouvant

activer faiblement les iNKT (Kinjo et al. 2011). Récemment, cette activation a été remise en question par un autre laboratoire et a été attribuée à une contamination de l'extraction et la purification des lipides bactériens (Sadraei et al. 2022). Outre l'implication de la voie du TCR, l'IL-12 est essentielle à l'activation des lymphocytes iNKT en réponse au pneumocoque (Brigl et al. 2011). Par ailleurs, une inflammation exacerbée de ces cellules peut provoquer des dommages sur l'épithélium pulmonaire. Ainsi, diverses voies de régulation de la production d'IL-17A par les lymphocytes γδT ont été mises en évidence lors de pneumonies à pneumocoque. À titre d'exemple, le récepteur TNFR2 (*TNF receptor 2*), exprimé par les lymphocytes T régulateurs, contrôle négativement la production d'IL-17A par les lymphocytes γδT contribuant ainsi à inhiber l'influx de neutrophiles dans les poumons (R. Xu et al. 2023). À l'inverse, cette population lymphocytaire participe à la régulation des macrophages alvéolaires et des DC durant la phase de résolution d'une infection pneumococcique (Kirby et al. 2007).

De nombreux travaux se sont focalisés sur le potentiel immunothérapeutique des lymphocytes T innés dans diverses pathologies, y compris les infections à *S. pneumoniae*. Ainsi, il a été décrit qu'une simple administration d'alpha-galactosylceramide (α-GalCer), l'Ag spécifique des lymphocytes iNKT suffisait à protéger les souris infectées par le pneumocoque (Ivanov et al. 2012; Nakamatsu et al. 2007). En outre, la co-administration de l' α-GalCer combinée à l'IL-7 a démontré une amélioration notable de la clairance bactérienne et de la survie lors de pneumonies à pneumocoque. Ces fonctions protectrices sont associées à un recrutement optimal des neutrophiles, induit par l'augmentation du pool pulmonaire de lymphocytes T innés producteurs d'IL-17A (Maya Hassane et al. 2020). Par ailleurs, la capacité des lymphocytes iNKT à interagir avec des lymphocytes B a permis de développer des approches vaccinales contre le pneumocoque. De façon intéressante, l'activation des lymphocytes iNKT en périphérie via le TCR conduit à l'acquisition d'un phénotype de lymphocytes T folliculaire helper ($iNKT_{FH}$) participant à la formation des centres germinatifs et la maturation des Ac. Les stratégies vaccinales développées se basent alors sur la combinaison d'Ag des lymphocytes iNKT et de composés bactériens (*e.g.* fragments de la capsule polysaccharidique, PspA). Ces traitements améliorent la réponse humorale anti-pneumocoque et protègent les souris contre une infection (Bai et al. 2013; Cavallari et al. 2014; Kamii et al. 2024; Shute et al. 2021). Ainsi, les lymphocytes iNKT et les lymphocytes γδT constituent des cibles prometteuses pour le développement d'approches thérapeutiques et vaccinales contre *S. pneumoniae*.

3. Les lymphocytes MAIT et pneumocoque

Au cours des dernières années, le rôle protecteur des lymphocytes MAIT a été largement décrit dans différentes pathologies respiratoires. Cependant, peu de travaux se sont intéressés à leur contribution dans la réponse immunitaire anti-pneumocoque.

Récemment, il a été montré que l'opéron impliqué dans la biosynthèse de la riboflavine est fortement conservé dans le génome de nombreuses souches de *S. pneumoniae* (Hartmann et al. 2018). Ces données ont permis de mettre en évidence la capacité de cette bactérie à produire des Ag reconnus par le TCR des lymphocytes MAIT. À ce titre, ces cellules sont capables de s'activer *in vitro* et produire de l'IFN-γ (Hartmann et al. 2018; Ayako Kurioka et al. 2018). En outre, la production de cytokines par les lymphocytes MAIT varie en fonction de la souche bactérienne et l'expression des gènes impliqués dans le métabolisme de la riboflavine, illustrant ainsi l'importance de l'interaction TCR-MR1 dans l'activation des lymphocytes MAIT.

Bien que la voie dépendante de MR1 soit essentielle pour l'activation des lymphocytes MAIT, il est important de souligner que cette voie n'est pas exclusive. En effet, l'expression de certains gènes liés à la fitness ou à la virulence de la bactérie pourrait influencer la réponse des lymphocytes MAIT à différentes souches pneumococciques. En guise d'exemple, une délétion pour le gène *InvA*, impliqué dans l'invasion de *Salmonella Typhimurium,* inhibe l'activation des lymphocytes MAIT de façon similaire à une délétion de *ribD* chez cette bactérie (Riffelmacher et al. 2023). De plus, la neutralisation de l'IL-12 et de l'IL-18, cytokines impliquées dans l'activation des MAIT1, inhibe leur production d'IFN-γ *in vitro* chez l'Homme. Ainsi, les lymphocytes MAIT sont capables de s'activer par des signaux dépendant du TCR et/ou de cytokines en réponse au pneumocoque laissant supposer que les lymphocytes MAIT pourraient participer de façon significative à la réponse immunitaire induite par l'infection à ce pathogène.

Chez la souris, les lymphocytes MAIT produisent rapidement de l'IL-17A en réponse à une infection par le pneumocoque suggérant leur contribution dans l'établissement de la réponse immunitaire (Maya Hassane et al. 2020; Murray et al. 2022). Cependant, la clairance bactérienne dans le poumon est similaire en présence ou absence de lymphocytes MAIT chez la souris sur un fond génétique de C57BL/6j (Murray et al. 2022). Ainsi, ces travaux suggèrent que les lymphocytes MAIT ne sont pas essentiels dans la réponse anti-pneumocoque et que leurs fonctions pourraient être redondantes avec celles des lymphocytes iNKT et des γδT.

Toutefois, comme précédemment énoncé, il est important de souligner que la rareté des lymphocytes MAIT dans la lignée C57Bl/6j ne reflète pas la réalité de la physiologie humaine. De façon intéressante, le ciblage des lymphocytes MAIT à des fins thérapeutiques protège les souris d'une pneumonie à pneumocoque (Maya Hassane et al. 2020; Riffelmacher et al. 2023). En effet, le transfert de lymphocytes MAIT pré-activés par une infection par *S. Typhimurium* dans des souris C57Bl/6j naïves infectées par le pneumocoque entraine une diminution de la charge bactérienne de façon dépendante de MR1 (Riffelmacher et al. 2023).

Chez l'Homme, les lymphocytes MAIT résidants jouent un rôle protecteur contre la colonisation nasopharyngée du pneumocoque (Jochems et al. 2019). Dans un contexte d'infection invasive, la fréquence des lymphocytes MAIT circulants est diminuée chez les enfants et les adultes hospitalisés pour une PAC (Grimaldi et al. 2014; Lu et al. 2020). De façon intéressante, le taux de lymphocytes MAIT est augmenté dans le lavage bronchoalvéolaire des enfants atteints d'une PAC (Lu et al. 2020), ce qui suggère soit un recrutement de ces cellules au site de l'inflammation soit leur prolifération locale. La surexpression de certains récepteurs à chimiokines, tels que CXCR6, est observée chez les lymphocytes MAIT résidentes comparées à celles circulantes renforçant l'hypothèse d'une migration de ces cellules. Bien que ces études cliniques n'aient pas spécifiquement ciblé les infections à pneumocoque, elles ont permis de mettre en lumière la contribution des lymphocytes MAIT, notamment par leur production d'IL-17A, dans l'environnement inflammatoire durant des PAC.

OBJECTIFS DE THÈSE

Bien que l'effet bénéfique des lymphocytes MAIT ait été décrit dans de nombreuses infections bactériennes à Gram négatif, la contribution de ces cellules dans la réponse immunitaire dirigée contre une bactérie Gram positif telle que *S. pneumoniae* est peu connue. Dans ce travail de thèse, nous avons émis l'hypothèse que les lymphocytes MAIT jouent un rôle clé dans la réponse immunitaire contre le pneumocoque.

En se basant sur les travaux menés sur la souris C57Bl/6j, une déficience en lymphocytes MAIT n'influe pas de façon significative la capacité de l'hôte à contrôler la multiplication et la dissémination du pneumocoque (Murray et al. 2022; Riffelmacher et al. 2023). Toutefois, il est important de noter que la faible représentation des lymphocytes MAIT dans cette souche murine limite grandement la compréhension de leur rôle dans les pneumonies à pneumocoques. Pour pallier à ce problème, nous avons utilisé un modèle congénique murin expérimental, B6-MAIT^{CAST}, qui présente un taux élevé de lymphocytes MAIT se rapprochant ainsi du modèle humain.

Ce projet de thèse translationnel a donc eu pour objectifs :

- D'évaluer l'activité des lymphocytes MAIT en réponse à une infection à pneumocoque chez l'Homme et la souris.
- D'étudier le rôle protecteur ou délétère des lymphocytes MAIT dans un modèle expérimental d'infection à pneumocoque.
- De caractériser finement les mécanismes d'activation et les fonctions des lymphocytes MAIT lors d'une pneumonie à pneumocoque.
- D'évaluer la possibilité de cibler de façon exogène les fonctions des lymphocytes MAIT pour lutter contre une infection à pneumocoque.

RÉSULTATS

MAIT cells exert protective role in Gram-positive *Streptococcus pneumoniae*-induced severe pneumonia through regulation of phagocyte activity

Emilie Barsac[1,2], Loïc Gonzalez[1,2], Youenn Jouan[1,2,3,4], Guy Ilango[1,2], Antoine Hankard[1,2], Roxane Lemoine[2,5], Vikrant Minhas[6], Marion Lenain[1,2], Matthieu Benard[1,2], Mégane Fernandez[1,2], Charity Siu Gee Ganskow[7], Philipp Klahn[7], Antoine Guillon[1,2,3], Mustapha Si-Tahar[1,2], Jan-Willem Veening[6], Marion Salou[8], Olivier Lantz[8], Thomas Baranek[1,2,9,10], Christophe Paget[1,2,5,9,10]

[1]INSERM, Centre d'Etude des Pathologies Respiratoires (CEPR), UMR 1100, Tours, France.
[2]Université de Tours, Faculté de Médecine de Tours, France.
[3]Service de Médecine Intensive et Réanimation, CHRU de Tours, Tours, France.
[4]Service de Chirurgie Cardiaque et de Réanimation Chirurgicale Cardio-Vasculaire, CHRU de Tours, Tours, France.
[5]Unité mixte de service 61 « Analyses des Systèmes Biologiques », Département CSI, Université de Tours, CHRU de Tours, INSERM, Tours, France.
[6]Department of Fundamental Microbiology, Faculty of Biology and Medicine, University of Lausanne, Biophore Building, CH-1015 Lausanne, Switzerland.
[7]Division of Organic and Medicinal Chemistry, Department of Chemistry and Molecular Biology, University of Gothenburg, Kemigården 4 412 96 Göteborg, Sweden.
[8]INSERM U932, PSL University, Institut Curie, 75005 Paris, France.
[9]Equal contribution
[10]Correspondence to thomas.baranek@univ-tours.fr or christophe.paget@inserm.fr.

Running title: MAIT cells in pneumococcal infection

Keywords: MAIT, pneumococcus, neutrophil, bacterial clearance, lung.

Abbreviations: hpi, hours post-infection; MAIT, Mucosal-associated invariant T; MHC, major histocompatibility complex; WT, wild-type;

Abstract

Mucosal-associated invariant T (MAIT) cells populate the lung tissue where they contribute to defense against respiratory infections. While MAIT cells have been involved in host resistance to infections caused by Gram-negative bacteria, their contribution in immunity against Gram-positive bacteria-driven pneumonia is still an enigma. Here, we demonstrate that both mouse and human MAIT cells activate during severe infection caused by *Streptococcus pneumoniae,* the major cause of community-acquired bacterial pneumonia. Upon infection, lung MAIT cells undergo a transcriptional reprogramming associated with potent antimicrobial properties. MAIT cell-deficient mice are more susceptible to pneumococcus-induced pneumonia, a phenomenon associated with higher mortality, uncontrolled bacterial outgrowth and dissemination, and impaired antibacterial activity of neutrophils and interstitial macrophages. Moreover, prophylactic cognate targeting of MAIT cells protects from pneumococcus-induced lethal pneumonia. These findings reveal that MAIT cells are new key cellular actors during Gram-positive bacterial infections.

Introduction

Streptococcus pneumoniae (*S.p.*) is an extracellular Gram-positive bacterium that is often present in the upper respiratory tract. Colonization by the pneumococcus is usually associated with mild symptoms but can sometimes turn into life-threatening disease (1). Although antibiotics and vaccines exist, *S.p.* remains the major cause of bacterial community-acquired pneumonia (BCAP). In worse clinical presentation, pneumococcus-related pneumonias can lead to acute respiratory distress syndrome (ARDS) and sepsis requiring admission in intensive care unit and usage of mechanical ventilation (2). In this context, recent estimates suggest that *S.p.*-associated diseases are responsible for at least a million deaths worldwide each year. Upon pneumococcus infection, the host immune response is rapidly at play to contain/eliminate the pathogen. During this early phase, alveolar macrophages (AM) and neutrophils are promptly recruited/activated to facilitate pneumococcus clearance through phagocytosis as well as the release of lytic enzymes, antimicrobial peptides and reactive oxygen species (ROS) (3).

Several studies including ours have highlighted the protective role of innate T (T_{inn}) cells in experimental model of *S.p.*-induced pneumonia through their ability to regulate the activity of these phagocytes (4–7). The underlying mechanisms relied on both redundant and specific functions. For instance, γδT and invariant Natural Killer T (iNKT) cells produced copious amounts of interleukin (IL)-17A that contribute to the early recruitment of neutrophils (4,5). In addition, iNKT cells appeared unique in their ability to secrete granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) that is required for protection (7). Moreover, increasing the pool of lung IL-17A-producing T_{inn} cells by means of IL-7 enabled a better containment of *S.p.* in experimental setting (6). However, the relative contribution of Mucosal-Associated Invariant T (MAIT) cells, a third lineage of T_{inn} cells in host defense to *S.p.* infection has never been demonstrated.

MR1-restricted MAIT cells mainly seed non-lymphoid tissues including barrier tissues, in which they exert versatile functions ranging from tissue physiology to immunosurveillance and tolerance. Thus, they contribute in a variety of immune responses including infection, cancer and inflammation. MAIT cells are characterized by the expression of a semi-invariant TCR composed of an invariant TCRα chain (TRAV1-2/TRAJ33 in humans and TRAV1/TRAJ33 in mice) associated with Vβ segments of limited diversity (8,9). These highly conserved TCR are specific to antigens (Ags) invisible for mainstream polymorphic MHC-restricted T cells. MAIT TCR recognizes metabolites generated from a non-enzymatic condensation of a microbial riboflavin pathway derivative (*e.g.* 5-A-RU) and small by-products of the glycolysis

(glyoxal/methylglyoxal) to form pyrimidine antigens such as 5-OP-RU (10). Thus, MAIT cells have emerged as critical components of the immune response to pathogens. Several studies have revealed the role of MAIT cells in immunity to respiratory bacterial infections induced by Gram-negative bacteria *Francisella tularensis* (11,12)*, Legionella longbeachae* (13) and *Klebsiella pneumoniae* (14). However, whether MAIT cells also contribute to the host response against Gram-positive bacteria such as *S.p.* remain unclear.

Interestingly, it has been shown that the riboflavin operon is highly conserved across *S.p.* serotypes. In line, various strains have been shown to activate MAIT cells *in vitro* (15,16). Additionally, lung MAIT cells rapidly activate *in vivo* upon *S. pneumoniae* infection by producing substantial levels of IL-17A (6,7). However, using *Mr1*$^{-/-}$ mice on a C57Bl/6j (B6) background, MAIT cells were shown to be dispensable for pneumococcus clearance possibly due to redundant functions with γδT cells and iNKT cells (7). Several clinical studies have also investigated the MAIT cell compartment in children and adults with BCAP including mild and severe forms (17–20). These studies pointed towards a drastic decrease in circulating MAIT cells associated with altered activation status and cytokine profile, a situation also recently observed in patients with severe COVID-19 (21–23). This was paralleled with an increase proportion of activated MAIT cells in airways (18,19). Altogether, these studies suggest that MAIT cells may play relevant functions in *S.p.* infection as well as may represent appealing targets for innovative anti-pneumoccocal strategies.

To evaluate this, we combined an experimental model and a clinical study enrolling patients admitted in intensive care unit (ICU) with diagnosed pneumococcal infection. Here, we show that patients with severe forms of pneumococcal infections displayed a strong and uniform decrease in the proportion of circulating MAIT cells. Importantly, activation levels of MAIT cells correlated with several key clinical parameters of disease severity. Based on biological assays and single-cell (sc) analyses of their transcriptional landscape, we observed a rapid activation of lung MAIT cells associated with an enhanced antimicrobial signature in response to experimental *S.p.*-induced pneumonia. Activation of MAIT cells was dependent on both innate and cognate signals. Moreover, MAIT cell proficient mice displayed higher resistance to infection and better bacterial containment. This protective effect was associated with increased activity of key populations in pneumococcus killing including neutrophils and interstitial-like macrophages. Finally, we revealed that prophylactic targeting of MAIT cells through instillation of a single dose of 5-OP-RU was sufficient to protect mice against lethal *S.p.*-induced pneumonia.

Results

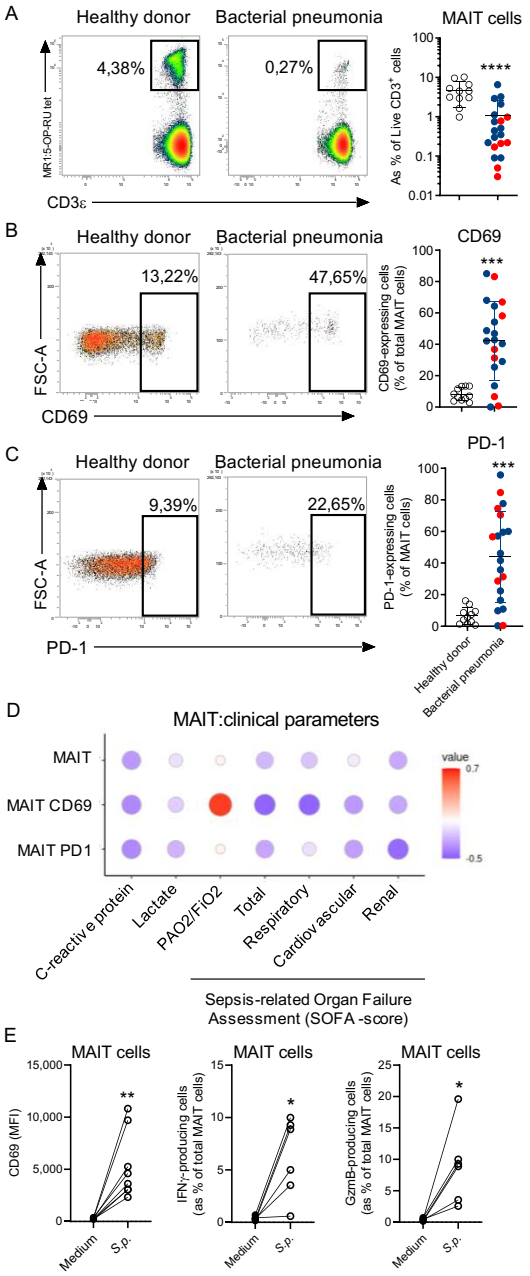
Biological parameters of circulating MAIT cells correlate with clinical features in patients with severe pneumococcal pneumonia.

Human MAIT cells have been shown to respond to various bacteria responsible for community-acquired BCAP (15,16,24). Here, we analysed, upon admission, the frequency and phenotype of MAIT cells from peripheral blood mononuclear cells (PBMC) of twenty adult ICU patients with microbiologically diagnosed BCAP, and no other referenced pathogens (**Table 1**).

Characteristics	Overall (n=20)	Pneumococcal pneumonia (n=13)	Non-pneumococcal pneumonia (n=7)
Age (year), median (IQR)	63.5 (58; 69.75)	64 (59.5; 74.5)	60 (48; 64)
Male/Female, n/n (%)	11/9 (55 %)	7/6 (53.8 %)	4/3 (42.9)
BMI (kg/m2), median (IQR)	26 (22; 29.75)	23 (20; 29.45)	28 (22; 30)
Type 2 diabetes, n (%)	6 (30 %)	4 (30.8 %)	2 (28.6 %)
Hypertension, n (%)	9 (45 %)	7 (53.8 %)	2 (28.6 %)
Chronic respiratory disease, n (%)	7 (35 %)	5 (38.5 %)	2 (28.6 %)
Chronic kidney disease, n (%)	2 (10 %)	2 (15.4 %)	0
Chronic cardiovascular disease, n (%)	4 (20 %)	4 (30.8 %)	0
SAPS2, median (IQR)	45.5 (26.75; 63.25)	41 (23; 61.5)	46 (45; 74)
SOFA at inclusion, median (IQR)	4 (2; 9.75)	3 (2; 6.5)	10 (4; 12)
Invasive mechanical ventilation at inclusion n (%)	10 (50 %)	6 (46.2 %)	4 (57.1 %)

Table 1 : Patients' baseline characteristics at inclusion. IQR: interval quartile range ; BMI: Body Mass Index, SAPS2: Simplified Acute Physiology Score 2 ; SOFA: Sequential Organ Failure Assessment.

As previously reported during severe pneumonias (20,23), the relative proportion of circulating MAIT cells within leukocytes from patients with severe bacterial pneumonia was decreased as compared to healthy donors (**Fig. 1A**). Moreover, and as compared to the control group, MAIT cells displayed clear signs of activation based on higher levels of CD69 (**Fig. 1B**) and PD-1 (**Fig. 1C**) with high inter-individual variability. In line with the literature (25), *Streptococcus pneumoniae* (*S.p.,* pneumococcus) was the most frequently identified pathogens in our patients (**Fig. S1A**). Of note, a more pronounced decrease in MAIT frequency was observed in patients with non-pneumococcal BCAP (others) (**Fig. S1B**). However, we could not observe differences in activation levels between groups (**Fig. S1B**).



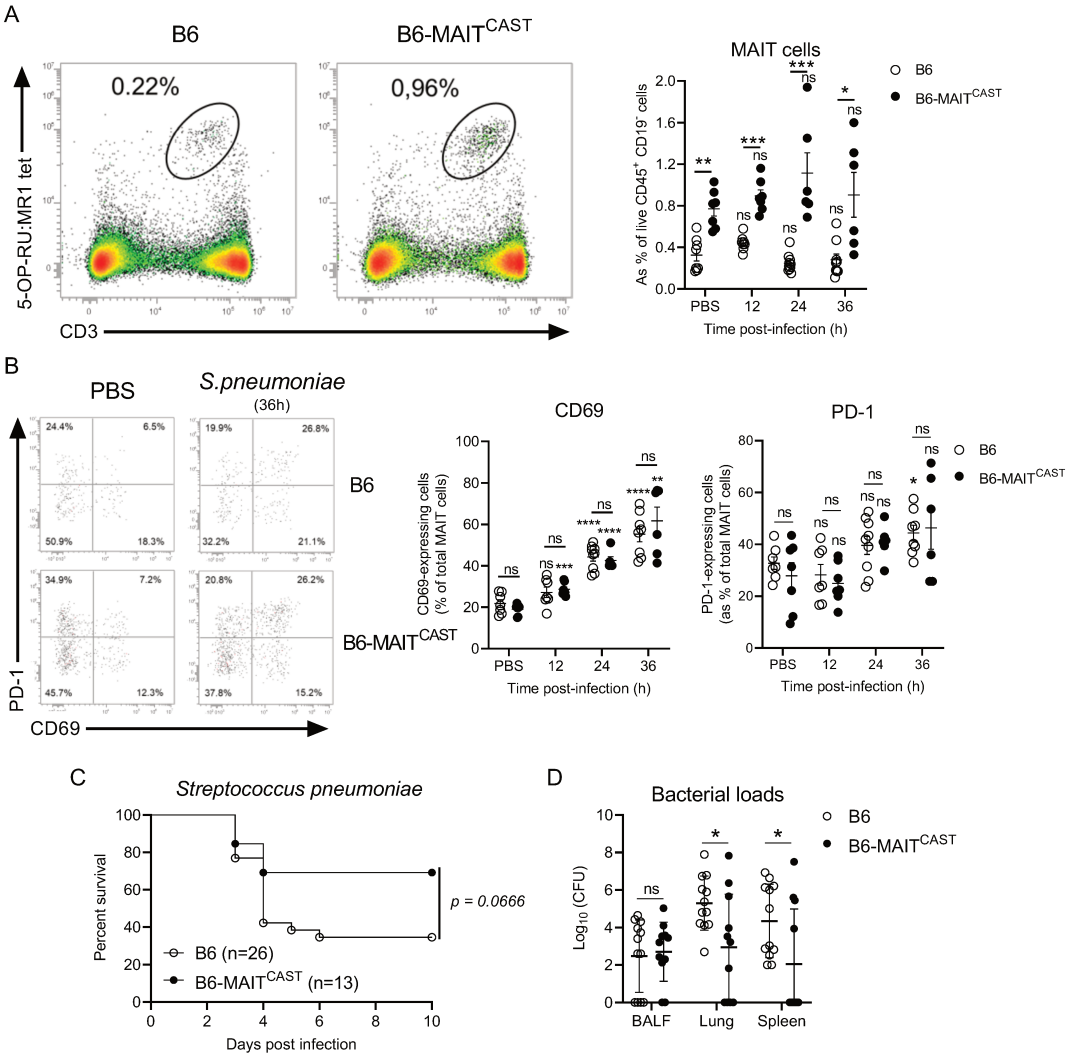
150 **Figure 1: Phenotype of circulating MAIT cells and clinical features in ICU patients with**
151 **severe bacterial pneumonia.** (**A**), Representative dot plots of circulating MAIT cells (left
152 panel) and MAIT cell frequency (right panel) from PBMC of ICU patients with severe bacterial
153 pneumonia (n = 20) or healthy donors (n = 11) as controls. (**B-C**), Representative dot plots (left
154 panels) and relative proportion (right panels) of CD69- (**B**) and PD-1-expressing (**C**) MAIT
155 cells. Individual values and means ± SD are shown. (**D**), Spearman's rank correlation of cell
156 frequency, CD69 and PD-1 expression of MAIT cells with clinical features. (**E**) Activation of
157 MAIT cells from PBMC of healthy donors cultured with *S. pneumoniae*. *, $P < 0.05$; **, $P <$
158 0.01; ***, $P < 0.001$; ****, $P < 0.0001$.

Given the limited number of patients with non-pneumococcal BCAP that may generate pathogen-dependent phenotypes, we decided to focus on pneumococcal BCAP (n = 13) for subsequent analyses. Since blood MAIT cells' parameters have been shown to be predictive of severe SARS-CoV-2 infection outcome (21–23), we assessed whether these observations could be also informative in the context of severe pneumococcal BCAP. Interestingly, the level of CD69 expression on MAIT cells was positively associated with the PaO_2/FiO_2 ratio suggesting lower levels of hypoxemia in patients with highly activated MAIT cells (**Fig. 1D**), an observation that was less pronounced based on PD-1 expression (**Fig. 1D**). Further, the total sequential organ failure assessment (SOFA) score of the patients negatively associated with high levels of CD69 on MAIT cells (**Fig. 1D**). To assess whether these features were driven by the BCAP and not by the general critical condition, we differentially analysed SOFA components. Interestingly, we observed that these associations were mainly related to the respiratory SOFA component (**Fig 1D**). Finally, we tested whether MAIT cells from healthy donors could respond to a pneumococcal clinical isolate (E1586, serotype 1) (26) used for *in vivo* experimental settings. Interestingly, MAIT cells from various donors were activated based on CD69 expression as well as production of IFN-γ and granzyme B (**Fig. 1E**). Altogether, these data indicate that circulating MAIT cells from patients with severe pneumococcal BCAP present altered phenotypes that can be associated with relevant clinical parameters.

High content in MAIT cells confers protection against severe pneumococcal infection.

Our clinical data might suggest a role for MAIT cells in pneumococcal BCAP, therefore we decided to investigate MAIT cells in a relevant model of severe pneumococcal infection (4,26). The scarcity of MAIT cells in classical mouse laboratory strains constitutes a major impediment in their *in vivo* investigation and translation to clinics (27). To circumvent this, we took advantage of the congenic B6-MAIT^{CAST} mouse model that harbors a high content in MAIT cells as compared to C57BL6/j (B6) mice (27) (**Fig. 2A**). Thus, we compared the response of MAIT cells during pneumococcal pneumonia in B6 and B6-MAIT^{CAST} mice.

Upon *S.p.* infection, lung MAIT cells displayed a phenotype of activated cells in both strains as judged by the expression of the activation marker CD69 (**Fig. 2B**). However, while signs of activation on lung MAIT cells could be observed as early as 12 hours post-infection (hpi) in B6-MAIT^{CAST} mice, we could only detect over-expression of activation markers on MAIT cells from B6 mice at 24hpi (**Fig. 2B**). Of note, no clear modulation of PD-1 expression on lung MAIT cells was observed over time (**Fig. 2B**).



192 **Figure 2: MAIT cells contribute to the anti-pneumococcal innate defence.** (**A-D**) B6 and
193 B6-MAIT^{CAST} mice were i.n. infected with *S. pneumoniae* serotype 1. (**A-B**) Mice were
194 euthanized at the indicated time point. (**A**), Frequency of lung MAIT cells in B6 and B6-
195 MAIT^{CAST} mice during the course of infection. Representative dot plots (left panel), and
196 individual values and means ± SD (right panel) are shown. Data are pooled from three
197 independent experiments. (**B**), MAIT cell activation based on CD69 and PD-1 expressions was
198 determined by flow cytometry. Representative dot plots (left panel), and individual values and
199 means ± SD (right panel) are shown. Data are representative of two independent experiments.
200 (**C**), Survival of mice was monitored daily (n = 13-26/group). Data are pooled from two
201 independent experiments. (**D**), Bacterial burden was evaluated in broncho-alveolar lavage
202 fluids (BALF), lung parenchyma and spleen at 60 hpi. Data are pooled from two independent
203 experiments. Individual values and mean ± SD are shown. ns, not significant; *, $P < 0.05$; **,
204 $P < 0.01$; ***, $P < 0.001$; ****, $P < 0.0001$.

Interestingly, while ~ 60% of B6 mice succumbed within 4 days of infection, B6-MAIT^{CAST} mice were more resistant (**Fig. 2C**) albeit the difference did not reach significance. These data pointed towards an advantage in host resistance to pneumococcus in mice with high content in MAIT cells. In line, the higher resistance of B6-MAIT^{CAST} mice was associated with a better control of local bacterial outgrowth and dissemination (**Fig. 2D**). These data indicate that MAIT cells contribute in resistance to pneumococcal infection and bacterial clearance.

S. pneumoniae infection leads to a transcriptional reprogramming of lung MAIT cells associated with potent antibacterial activities.

To explore the transcriptional landscape of MAIT cells during the course of pneumococcal infection, sorted 5-OP-RU-specific lung T cells from naïve or *S.p.*-infected (12 and 36hpi) B6-MAIT^{CAST} mice were subjected to droplet-based single-cell RNA-sequencing (**Fig. S2A**). Upon quality controls and filtering steps, 13,709 cells (PBS: 3235; 12hpi: 7660 and 36hpi: 2814) were considered for downstream analyses. The datasets were merged and unsupervised cell clustering was performed (28) enabling the identification of eight clusters (**Fig. 3A**). Based on the cardinal transcription factors *Zbtb16*, *Tbx21* and *Rorc*, cluster 6 was identified as MAIT1 while clusters 1-5 and 7 comprised MAIT17 cells (**Fig. 3B**). The cluster 8 lacked expression of these three transcription factors (**Fig. 3B**) but expressed genes associated with immaturity (*Klf2, Ccr7, Sell*) (**Fig. S2B and Table S1**) that may suggest a cluster of naive-like T cells (29) or contaminant conventional T cells, and therefore was not considered for further analyses. Confirming our assignment, differentially expressed genes (DEG) in cluster 6 comprised *Ccl5*, *Nkg7*, *Gramd3* and *Gimap4* (**Fig. S2B and Table S1**) that are highly related to a MAIT1 program (30). Clusters 1-5 and 7 shared expression of genes associated with MAIT17 biology such as *Lgals3*, *Icos*, *Tmem176a* and *Tmem176b* (**Fig. S2B and Table S1**). Within MAIT17 clusters, the cluster 7 exhibited a unique signature featuring interferon-stimulated genes (ISG) such as *Stat1*, *Isg15*, *Bst2* and *Cxcl10* (**Fig. S2B and Table S1**) and therefore was referred to as MAIT17-ISG.

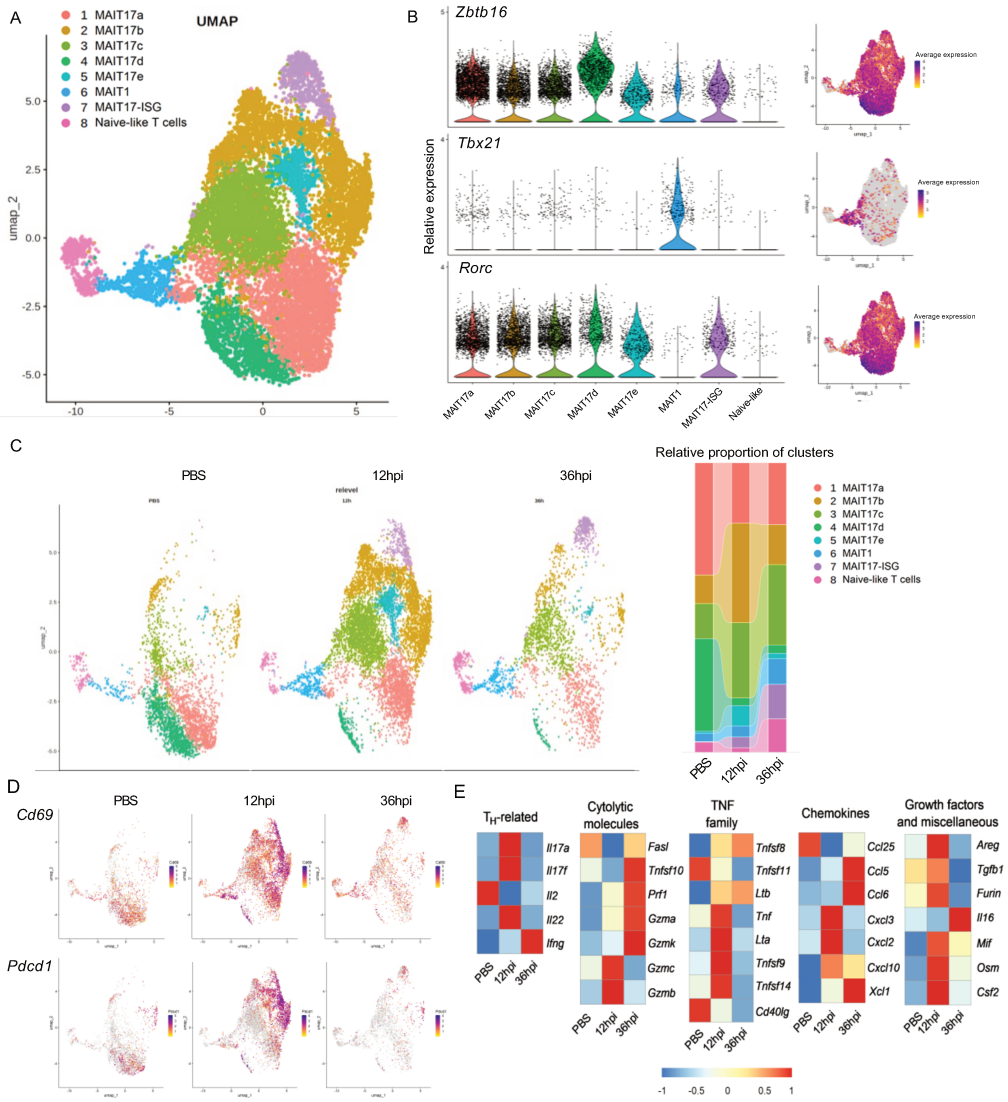


Figure 3: scRNA-seq profiling of lung MAIT cells from naive and *S.p.*-infected mice. B6-MAIT^{CAST} mice were infected or not with *S. pneumoniae* and euthanized at indicated time points. Lungs were collected and processed prior MAIT cell sorting (CD45^{+} CD19^{-} CD3^{+} MR1:5-OP-RU tetramer^{+}). (**A**), Identification of cell clusters using the graph-based Louvain algorithm (resolution = 0.2) on Uniform Manifold Approximation and Projections (UMAP). Each dot represents one cell. (**B**), Expression of *Zbtb16*, *Tbx21* and *Rorc* per cluster is shown in the left panel and projection on aggregated UMAP is shown in the right panel. (**C**), Identity of clusters per condition on aggregated UMAP is depicted in the left panel. Relative proportions of each cluster per condition is shown in the right panel. (**D**), Projection of *Cd69* (upper panel) and *Pdcd1* (lower panel) on aggregated UMAP per condition is shown. (**E**), Heat maps of T cell-derived mediators expressed in MAIT transcriptomes per condition (pseudo-bulk) are shown. Mediators have been categorized per family.

Partition of clusters according to conditions indicated that the proportion of MAIT1 was not modulated during the early course of infection (12hpi) but slightly increased at 36hpi (**Fig. 3C**). Within MAIT17, the relative proportion of clusters was highly modulated upon infection with some clusters repressed (clusters 1 (MAIT17a) and 4 (MAIT17d)) and other being increased (clusters 2 (MAIT17b) and 3 (MAIT17c)). Interestingly, clusters 5 (MAIT17e) and 7 (MAIT17-ISG) were induced by *S. pneumoniae* infection (**Fig. 3C**). Cluster ordering by linkages based on similarities between the correlations (**Fig. S2C**) indicated that MAIT17 clusters could be categorized in three groups that were largely related to the infection status: Group 1 comprised MAIT17a and MAIT17d (mainly from control mice) and group 2 comprised MAIT17b, MAIT17e and MAIT17-ISG (mainly MAIT cells from *S.p.*-infected mice). Notably, MAIT17c presented the highest divergence with the other MAIT17 clusters (**Fig. S2C**). Thus, these data demonstrate an unappreciated transcriptional heterogeneity in lung MAIT cells especially within MAIT17, which is dynamically modulated upon pneumococcal infection.

Based on gene expression, we observed that pneumococcal infection led to lung MAIT cell activation (*Cd69*, *Pdcd1*) (**Fig. 3D and S2D**). Interestingly, highest expression was mainly found in pneumococcus-induced clusters (**Fig. S3D**). Pseudo-bulk analysis of a panel of T cell-derived mediators involved in anti-infective response (**Table S2**) revealed pneumococcus-driven upregulation of 34 genes linked to T_H-related response, cytotoxicity, TNF family, chemokines, growth factors, and miscellaneous factors (**Fig. 3E**).
Altogether, these data indicate that lung MAIT cells acquire a transcriptional program associated with potent antibacterial functions upon pneumococcal infection.

Both cytokine and cognate signals are required for MAIT cell activation during *S. pneumoniae* infection

We next characterized the activation mechanisms of lung MAIT cells in response to pneumococcus infection. Given the evidence of the conservation of the riboflavin operon in most pneumococcal serotypes (15), we first evaluated the contribution of TCR signals using *Nr4a1*-GFP B6-MAIT^{CAST} mice (31). Interestingly, while activation of MAIT cells could be observed as soon as 12 hpi (**Fig. 2B**), increased expression of GFP was only detected at 36hpi in lung MAIT cells of *S.p.*-infected mice (**Fig. 4A**). Of note, kinetic evaluation of the bacterial loads indicate that this late TCR requirement may be associated with the dynamic of the

antigenic mass (**Fig. S3A**). To confirm a late involvement in TCR signals, we generated a mutant strain with a selective deletion in the entire riboflavin operon (*S.p. ΔRibDEHA*), which is mandatory for the production of the MAIT Ag 5-OP-RU. As compared to control strains, we observed a partial but significant decrease in CD69 expression on MAIT cells from mice infected with *S.p. ΔRibDEHA* (**Fig. 4B**). Moreover, deletion of the riboflavin operon did not have any effect on the ability of lung MAIT cells to produce IL-17A (**Fig. 4C**). Further, culture of human PBMC from healthy donors with *S.p.* increased expression of CD69 on MAIT cells, an effect that was partially abrogated using the *S.p. ΔRibDEHA* strain (**Fig. 4D**). Notably, no differences between parental and mutant strains in bacterial growth were observed *in vitro* (**Fig. S3B**).

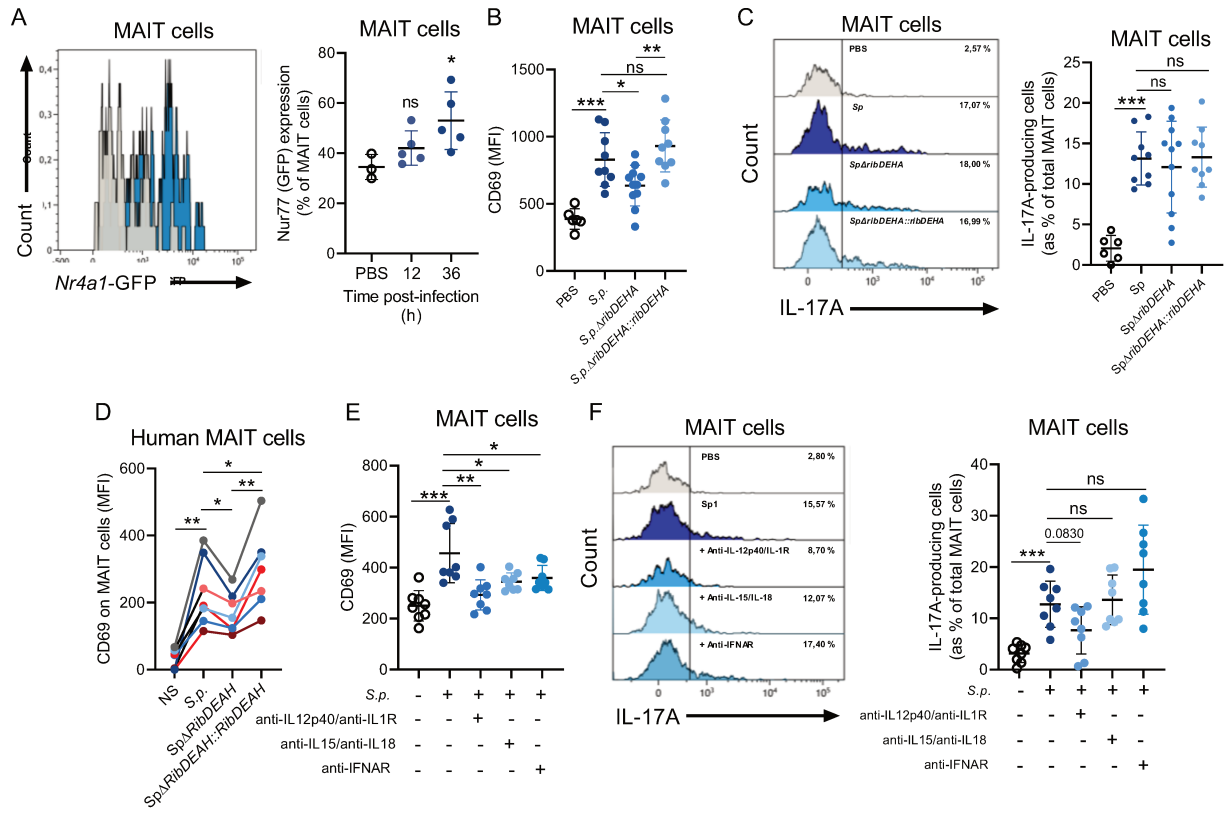


Figure 4: Activation mechanisms controlling MAIT cell activation during pneumococcal infection. (**A**) *Nr4a1*-GFP mice were i.n. infected with *S. pneumoniae*. Lung MAIT cell activation has been evaluated by analyzing the GFP expression under the control of *Nr4a1* (Nur77). Representative histograms (Grey: PBS; Blue: 36hpi) are shown in left panel and individual values and mean ± SD mean are depicted in the right panel. Data are representative of two independent experiments. (**B, C**) WT mice were i.n. infected with D39 parental and mutant strains, and activation of lung MAIT cells was analyzed at 24 hpi by flow cytometry. (**B**), Individual values and mean ± SD of CD69 expression from two independent experiments are depicted. (**C**), Representative histograms of the frequency of IL-17A-expressing MAIT cells are shown in the left panel. Individual values and mean ± SD of IL-17A-expressing MAIT cells from two independent experiments are shown in the right panel. (**D**), Fixed-pneumococcal strains were cultured with PBMC from healthy donors and CD69 expression on MAIT cells was determined after 24h of culture. Individual values of CD69 expression from seven donors are shown. (**E-F**), WT mice were i.n. treated or not with combination of monoclonal Abs, and infected with *S. pneumoniae* the following day. Expression of CD69 (**E**) and intracellular IL-17A (**F**) by MAIT cells were evaluated at 24 hpi. (**E**), Individual values and mean ± SD of CD69 expression on MAIT cells from two independent experiments is shown. (**F**), Representative histograms of the frequency of IL-17A-expressing MAIT cells are shown in the left panel. Individual values and mean ± SD of IL-17A-expressing MAIT cells from two independent experiments are shown in the right panel. ns, not significant; *, $P < 0.05$; **, $P < 0.01$; ***, $P < 0.001$.

Since disruption of the MR1:Ag/TCR pathway only partially affected MAIT cell activation, we hypothesized that alternate signals such as engagement of cytokine receptors might be at play. Thus, the potential contribution of these cytokines in MAIT cell activation was biologically evaluated *in vivo* using neutralizing/blocking antibodies. Blockade of the IL-1β/IL-12/IL-23, IL-18/IL-15 and type I IFN pathways led to a decrease in MAIT cell activation as judged by CD69 expression (**Fig. 4E**). However, only IL-1β/IL-12/IL-23 receptor signaling neutralization tended to decrease IL-17A production albeit in a non-significant manner (**Fig. 4F**). Thus, these data indicate that pneumococcus activates MAIT cells via both cytokine and cognate signals albeit their relative contribution appears to be subset- and time-specific.

MAIT cell protection against *S. pneumoniae* infection is associated with higher antibacterial functions of neutrophils and F4/80^{+} macrophages.

To biologically evaluate the positive impact of MAIT cells on the host response to *S. pneumoniae* infection, we first performed a survival experiment comparing B6-MAIT^{CAST} and B6-MAIT^{CAST} x *Mr1*$^{-/-}$ mice. As expected, MAIT cell-deficient mice were more susceptible to infection as compared to B6-MAIT^{CAST} (**Fig. 5A**). Of note, survival rate of B6-MAIT^{CAST} x *Mr1*$^{-/-}$ mice was comparable to B6 mice (**Fig. 2C**). Moreover, bacterial burden was significantly increased in the airways and lung parenchyma of B6-MAIT^{CAST} x *Mr1*$^{-/-}$ infected mice (**Fig. 5B**). Further, we noticed a higher bacterial dissemination in MAIT cell-deficient mice as judged by bacterial loads in the spleen (**Fig. 5B**). In line, MAIT cells from infected mice preferentially expressed gene signature associated with "defense response to Gram-positive bacterium" (**Fig. 5C**). Of note, MAIT cells from infected mice also expressed a higher "tissue repair" signature (32) mainly observed at 12hpi (**Fig. S4A**). Since containment of *S.p.* is largely mediated by IL-17A-dependent recruitment of neutrophils in this model (5,6), their presence in the lung tissue was monitored. We observed a decrease in the relative proportion of lung - but not BALF - neutrophils from infected B6-MAIT^{CAST} x *Mr1*$^{-/-}$ mice (**Fig. S4B**). However, no changes in absolute numbers were observed (**Fig. 5D**). This absence of clear phenotype may be due to overlapping functions with γδT17 cells (7) that are more abundant (**Fig. S4C**). Of note, analysis of other phagocytes such as alveolar macrophages (AM) (CD11b$^{-/dim}$ SiglecF^{+}) and interstitial-like macrophages (CD11b^{+} SiglecF^{-} Ly6G^{-} F4/80^{+}) did not indicate changes in absolute numbers either (**Fig. S4D**).

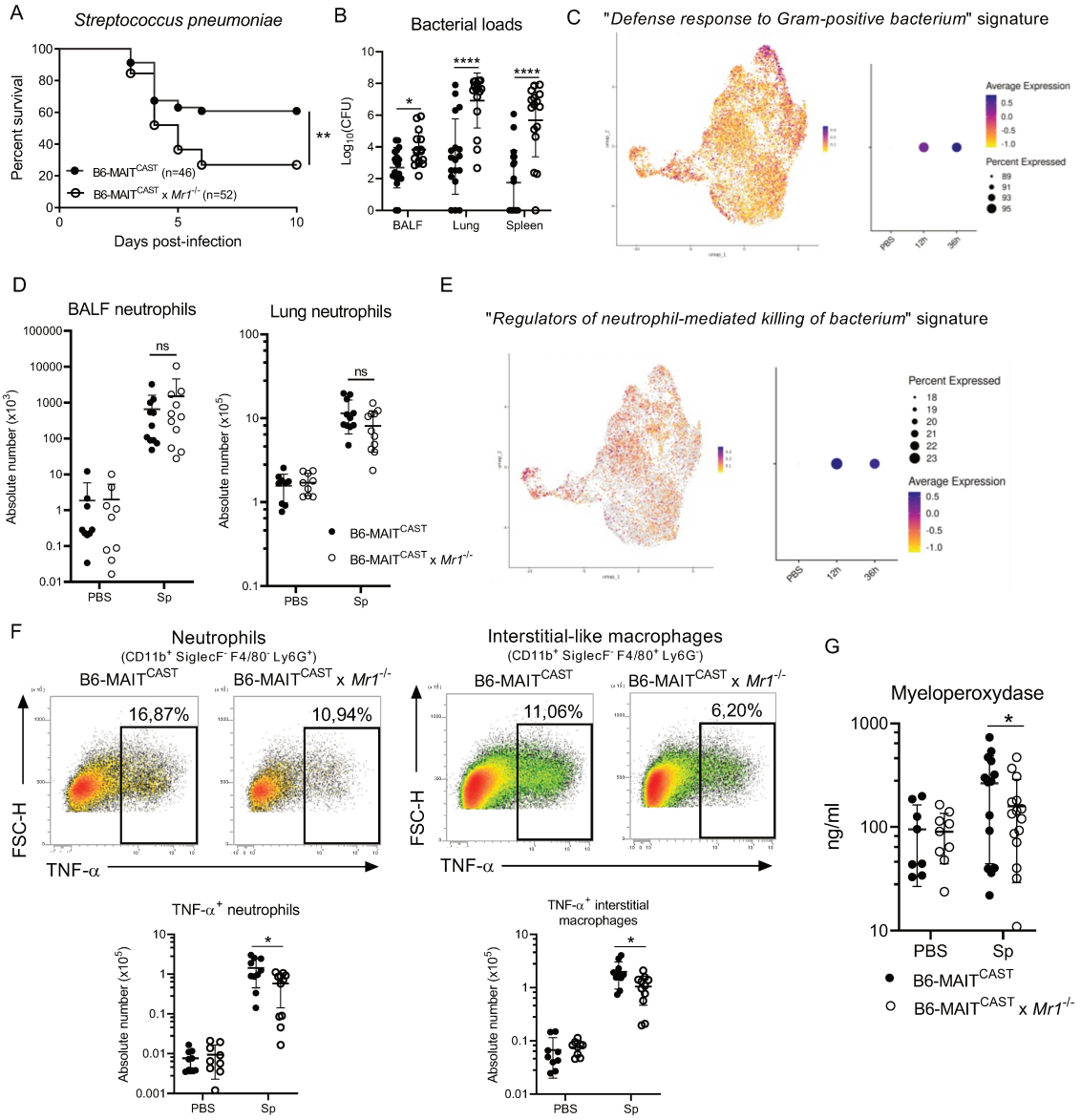


Figure 5: Influence of MAIT cells on phagocyte activity during pneumococcal infection. (**A-B**) B6-MAIT^{CAST} and B6-MAIT^{CAST} x *Mr1*$^{-/-}$ mice were i.n. infected with *S. pneumoniae*. (**A**), Survival of mice was monitored daily. Data are representative of seven independent experiments. (**B**), Individual values and mean ± SD of bacterial loads (60 hpi) in indicated compartments from four independent experiments are depicted. (**C**), Evaluation of the "*Defense response to Gram-positive bacterium*" signature on aggregated lung MAIT transcriptomes from naive and *S. pneumoniae*-infected B6-MAIT^{CAST} mice. Density plot of the signature is shown in the left panel. Average expression of the score per condition is depicted in the right panel. (**D**) B6-MAIT^{CAST} and B6-MAIT^{CAST}x*Mr1*$^{-/-}$ mice were i.n. infected with a lethal dose of *S. pneumoniae* and euthanized 36hpi. Absolute numbers of neutrophils (CD45^{+} CD11b^{+} SiglecF^{-} F4/80^{-} Ly6G^{+}) in BALF and lung parenchyma were evaluated by flow

cytometry. Individual values and mean ± SD from three independent experiments are shown. (**E**), Evaluation of the "*Regulators of neutrophil-mediated killing of bacterium*" signature on lung MAIT transcriptomes from naive and *S. pneumoniae*-infected B6-MAIT^{CAST} mice. Density plots of the signatures are shown in the upper panel. Average expression of the scores per condition are depicted in the lower panel. (**F-G**), B6-MAIT^{CAST} and B6-MAIT^{CAST} x *Mr1*$^{-/-}$ mice were i.n. infected with *S. pneumoniae*. (**F**), Representative dot plots of the relative proportion (upper panels) (right panel), and absolute numbers of TNF-α-producing-neutrophils (left panel) and TNF-α-interstitial-like macrophages (right panel) are shown. Data are representative of three independent experiments. (**G**), Levels of MPO in lung homogenates at 48hpi. Individual values and means ± SD from four independent experiments are shown. ns, not significant; *, $P < 0.05$.

Thus, we assessed whether MAIT cells could rather control antibacterial functions of phagocytes. Interestingly, increased gene signature for positive regulation of neutrophil functions was observed in MAIT transcriptomes of infected mice (**Fig. 5E**). Interestingly, this signatures was mainly retrieved in the pneumococcus-induced MAIT17e cluster (**Fig. S4E**). As compared to their B6-MAIT^{CAST} x *Mr1*$^{-/-}$ counterparts, neutrophils and macrophages from pneumococcus-infected B6-MAIT^{CAST} mice displayed higher number of TNF-α-expressing cells (**Fig. 5F**). Moreover, the levels of myeloperoxidase (MPO) were significantly reduced in the lung of B6-MAIT^{CAST} x *Mr1*$^{-/-}$ mice (**Fig. 5G**). In line, a positive correlation between neutrophils and MPO was noted in the lungs of infected B6-MAIT^{CAST} mice but not in B6-MAIT^{CAST} x *Mr1*$^{-/-}$ mice (**Fig. S4F**) suggesting dysregulated activity of neutrophils in absence of MAIT cells.

Together, MAIT cells are required for the proper containment of *S.p.* outgrowth by controlling activity of phagocytic subsets.

Prophylactic instillation of 5-OP-RU protects mice from pneumococcus-induced lethal pneumonia

MAIT cells emerge as appealing targets for cell-based immune intervention (33,34) including during lung infections (14,35). To evaluate this, we first analysed the lung MAIT cell response elicited by instillation of various doses of 5-OP-RU. Interestingly, a decreased frequency of MAIT cells was observed in a dose-dependent manner (**Fig. 6A**). However, the absolute count of MAIT cells was only reduced at the highest dose (**Fig. 6A**), an effect potentially due to TCR

down-modulation in response to over-activation (**Fig. S5A**). In line, lung MAIT cells were activated in a dose-dependent manner as judged by upregulation of CD69 and PD-1 markers (**Fig. 6B**). Consistent with the functional MAIT subset diversity in the lung at steady-state (36), this activation was associated with a substantial production of IL-17A (**Fig. 6C**). In parallel, MAIT cell Ag instillation led to limited if any increase in IFN-γ- expressing MAIT cells (**Fig. 6C**). Of note, unlike previous observations using combination of 5-OP-RU and TLR ligands, we did not detect early signs of proliferation for MAIT cells upon standalone 5-OP-RU instillation (**Fig. S5B**). Moreover, lung MAIT cells from 5-OP-RU-experienced mice were able to respond - even better - to a secondary challenge with 5-OP-RU (**Fig. S5C**) suggesting absence of long-term hyporesponsiveness upon primary TCR triggering.

Since 0.2 nmol of 5-OP-RU was sufficient to generate an optimal MAIT cell activation, we used this dose for the rest of the study. Consistent with the biased T_H17-like MAIT cell response, 5-OP-RU-treated B6-MAIT^{CAST} mice displayed an increase number of neutrophils (**Fig. 6D**) but not of interstitial-like macrophages (**Fig. 6E**). In line with neutrophil recruitment, increased myeloperoxidase release (**Fig. 6F**) was detected in 5-OP-RU-treated mice. Thus, we evaluated the outcome of 5-OP-RU treatment on bacterial containment and survival during *S. pneumoniae*-induced lethal pneumonia. Interestingly, 5-OP-RU instillation led to reduced bacterial loads in lung and limited systemic dissemination (**Fig. 6H**). Moreover, this was associated with enhanced resistance to infection, which was fully abrogated in B6-MAIT^{CAST} x *Mr1*$^{-/-}$ mice (**Fig. 6I**). Altogether, cognate targeting of lung MAIT cells instigates a T_H17-like innate response that protects against *Streptococcus pneumoniae*-induced lethal pneumonia.

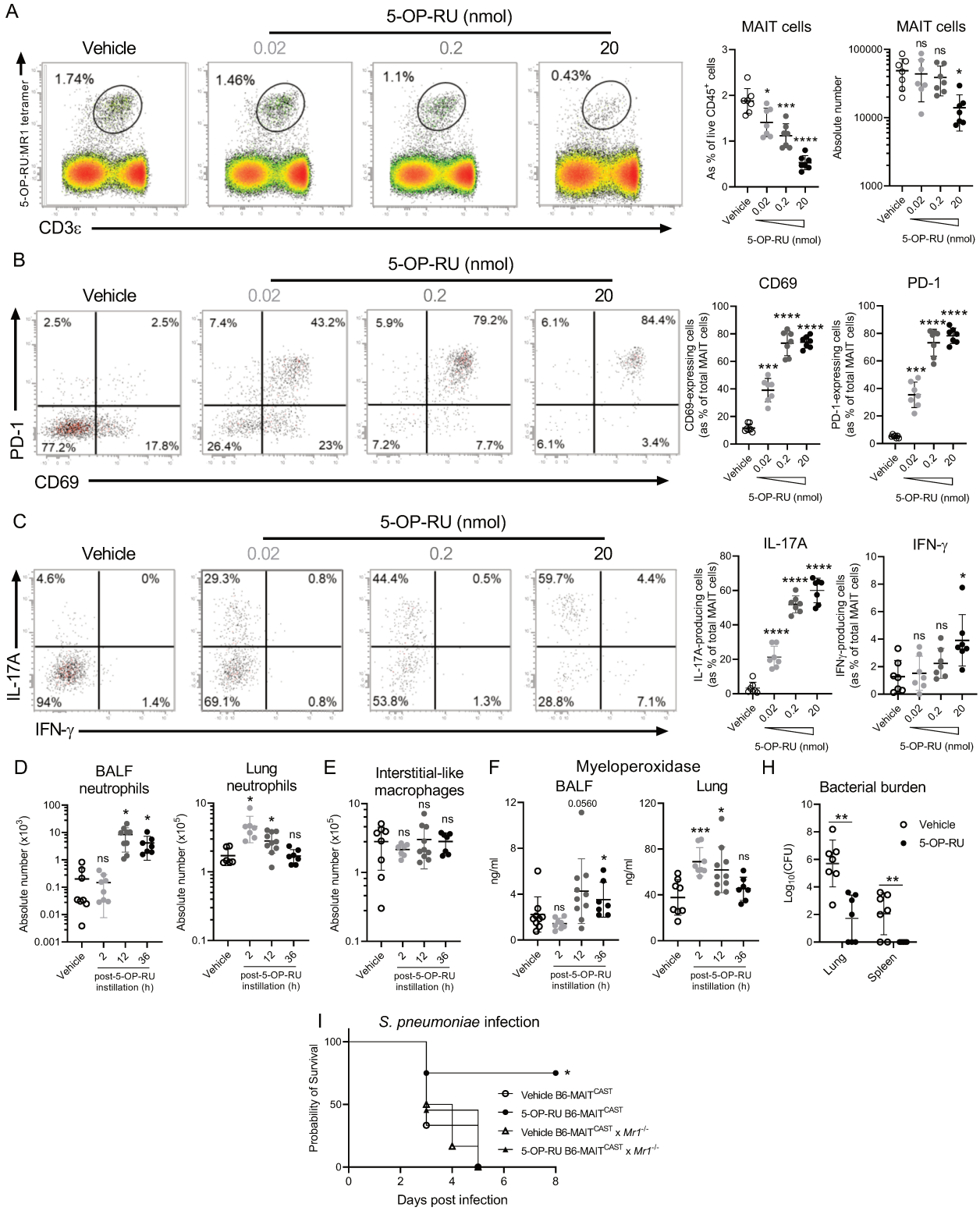

A
5-OP-RU (nmol)
Vehicle
0.02
0.2
20
1.74%
1.46%
1.1%
0.43%
5-OP-RU:MR1 tetramer
CD3ε
MAIT cells
As % of live CD45+ cells
Absolute number
5-OP-RU (nmol)
B
PD-1
CD69
2.5%
7.4%
43.2%
5.9%
79.2%
6.1%
84.4%
77.2%
17.8%
26.4%
23%
7.2%
7.7%
6.1%
3.4%
CD69-expressing cells (as % of total MAIT cells)
PD-1-expressing cells (as % of total MAIT cells)
C
IL-17A
IFN-γ
4.6%
0%
29.3%
0.8%
44.4%
0.5%
59.7%
4.4%
94%
1.4%
69.1%
0.8%
53.8%
1.3%
28.8%
7.1%
IL-17A-producing cells (as % of total MAIT cells)
IFN-γ-producing cells (as % of total MAIT cells)
D
BALF neutrophils
Lung neutrophils
Absolute number (x10³)
Absolute number (x10⁵)
post-5-OP-RU instillation (h)
E
Interstitial-like macrophages
F
Myeloperoxidase
BALF
Lung
0.0560
ng/ml
H
Bacterial burden
Log10(CFU)
Vehicle
5-OP-RU
Lung
Spleen
I
S. pneumoniae infection
Probability of Survival
Days post infection
Vehicle B6-MAIT^CAST
5-OP-RU B6-MAIT^CAST
Vehicle B6-MAIT^CAST x Mr1-/-
5-OP-RU B6-MAIT^CAST x Mr1-/-

Figure 6: Effect of 5-OP-RU on host response to pneumococcus-induced lethal pneumoniae. B6-MAIT^{CAST} and B6-MAIT^{CAST} x *Mr1*$^{-/-}$ mice were i.n. treated with indicated dose of 5-OP-RU or vehicle as control group. (**A-C**) B6-MAIT^{CAST} mice were euthanized 10h post-instillation. (**A**), Representative dot plots of MAIT cell frequency in lungs of treated mice are shown in the left panel. Individual values and mean ± SD of MAIT cell frequency and absolute counts from two independent experiments are shown in the right panel. (**B**), Expression of activation markers by lung MAIT cells. Representative dot plots of CD69 and PD-1 expressions on MAIT cells are shown in the left panel. Individual values and mean ± SD of CD69- and PD-1-expressing MAIT cells from two independent experiments are shown in the right panel. (**C**), Production of cytokines by lung MAIT cells. Representative dot plots of IL-17A and IFN-γ expressions by MAIT cells are shown in the left panel. Individual values and mean ± SD of IL-17A- and IFN-γ-expressing MAIT cells from two independent experiments are shown in the right panel. (**D-I**), B6-MAIT^{CAST} mice were treated i.n. with 0.2 nmol of 5-OP-RU and were euthanized at indicated time points. (**D, E**), Relative proportions and total numbers of neutrophils (**D**) and interstitial-like macrophages (**E**) were determined in BALF and/or lung. Individual values and mean ± SD from three independent experiments are shown. (**F**), Levels of MPO in BALF and lung homogenates. Individual values and mean ± SD of three independent experiments are shown. (**H-I**), Ten hours post-instillation, vehicle- or 5-OP-RU-treated mice were infected with a LD100 of pneumococcus serotype 1. (**H**), Bacterial burden was evaluated in total lung and spleen at 60 hpi. Individual values and mean ± SD from two experiments are shown. (**I**), Survival of mice was monitored daily. Data are pooled from four independent experiments. ns, not significant; *, $P < 0.05$; **, $P < 0.01$; ***, $P < 0.001$; ****, $P < 0.0001$.

Discussion

MAIT cells are key actors in host response to Gram-negative bacteria, yet their contribution in defence against Gram-positive bacteria remains poorly defined. Using a translational approach, we reveal here that MAIT cells confer protection to lung infection induced by the extracellular Gram-positive pathogen *S. pneumoniae*. Protective activity relies on the ability of MAIT cells to control bacterial outgrowth through the regulation of neutrophil and macrophage functions. Importantly, high content in MAIT cells (B6-MAIT^{CAST}) leads to a clear advantage in host resistance to pneumococcal infection as compared to classical B6 mice and MAIT cell-deficient mice that likely explains the absence of MAIT cell-dependent protection recently reported in a B6 setting (7).

Biological assays and transcriptional analyses indicated that lung MAIT cells rapidly acquired potent antibacterial functions upon pneumococcal infection through both cognate and cytokine signals. Interestingly, the signals that drive lung MAIT cell activation seem to be timely regulated during the course of pneumococcal infection. Indeed, early activation appears to be solely dependent on activation cytokines, while late activation relies on both cognate and cytokine signals. This situation may stem from the influence of the antigen mass, since, in our experimental infection, pneumococcal inoculum is promptly controlled prior a subsequent bacterial outgrowth. Interestingly, our data suggest that lung MAIT cells can sense multiple activating cytokines produce in the aftermath of infection to activate. Among those, type I IFN signalling seems to be at play, a result consistent with a recent report in the context of *Klebsiella pneumoniae* infection (14). Whether the protective functions of lung MAIT cells are supported by cognate and/or cytokine signals remain to be determined.

This observation also raises the question about the involvement of redundant *vs* non-redundant pathways in the MAIT cell-dependent beneficial effect. For instance, MAIT cells promptly produce IL-17A but appear to be dispensable for neutrophil recruitment. This may be explained by a functional redundancy with lung γδT17 cells, which are pivotal to this protective axis (5–7). Indeed, γδT17 cells outnumber MAIT17 cells in the lungs of B6-MAIT^{CAST} mice upon pneumococcal infection. Thus, this numerical superiority likely offers an advantage to γδT17 cells over MAIT cells to locally sense activating cytokines such as IL-1β or IL-23 (5).

The exact contribution of the MAIT-derived effector molecules remains to be determined. Transcriptomic analyses indicate the overexpression or induction of many genes in MAIT cells from infected mice previously shown to control phagocyte functions including IL-22 (37),

TNF-α (38,39), lymphotoxin-α/β (40,41), macrophage migration inhibitory factor (42) and GM-CSF (43). Moreover, since gene signatures for regulation of phagocytic functions are highly enriched in the pneumococcus-induced cluster MAIT17e, it will be of interest to focus on genes that are associated with this very cluster. Understanding the role of these MAIT cell-dependent factors in phagocyte effector functions should be of interest in the design of new immune-activators able to control *S. pneumoniae* infection.

Moreover, this study also reveals that exogenous TCR triggering of MAIT cells is sufficient to protect mice against lethal *S. pneumoniae* infection in a prophylactic setting. Indeed, instillation of 5-OP-RU - in absence of combinatorial mucosal adjuvants - results in a rapid activation of lung MAIT cells (2h post-instillation) culminating in the production of copious amounts of IL-17A. This is paralleled with a rapid recruitment of activated neutrophils, which is associated with a better containment of the bacteria in the lung tissue and complete abrogation of bacterial dissemination. While this pathway likely explain the anti-pneumococcal activity, it will be of interest to decipher the molecular and cellular actors of the innate immune cascade elicited by 5-OP-RU to propose optimized protocol and to consider potential other applications in the context of lung disorders. Since our lab has already highlighted a similar protective axis using the iNKT cell ligand, α-galactosylceramide - in combination or not with IL-7 - (4,6), understanding the similarities and discrepancies of the overall response induced by TCR triggering of iNKT *vs* MAIT cells will be of upmost importance.

Upon admission in ICU, our clinical data revealed a decreased relative proportion of circulating MAIT cells in patients with severe pneumococcal pneumonia; a phenomenon associated with a phenotype of highly activated cells. This decrease may suggest a migration of activated MAIT cells into the diseased tissue. Moreover, the level of activation appears to correlate with key clinical features, an observation reminiscent with our previous report in patients with severe COVID-19 (22). The experimental model points towards a key role for MAIT cells in regulating the functions of phagocytes. Whether this MAIT cell-dependent contribution in disease resistance is relevant in ICU patients with pneumococcal BCAP remains uncertain given the rapid introduction of antibiotic treatment. However, this antibacterial activity may play a significant role in pauci-symptomatic or mild patients. It is also noteworthy that lung MAIT cells from *S. pneumoniae*-infected mice acquire a tissue repair signature, an important immune function to deal with severe pneumonia and ARDS (44).

In conclusion, we reveal a pivotal function for lung MAIT cells in controlling phagocyte activity with a positive outcome on Gram-positive bacterial pneumonia. Moreover, exogenous

TCR-triggering of MAIT cells is sufficient in protect mice against lethal pneumococcal pneumonia. Altogether, these findings should encourage further studies on MAIT cells in severe pneumonia and may be valuable for the design of innovative therapeutic options.

Acknowledgments

We thank the University of Tours animal facility (PST-A) for their excellent mouse husbandry. The Cytometry and Single-cell Immunobiology core facility (Inserm, UMS61 Analysis of Biological Systems) is also acknowledged for expertise and technical assistance. We acknowledge the generous support from the NIAID Tetramer Facility (Emory University, Atlanta, GA) for providing CD1d and MR1 tetramers. We are grateful to all healthcare co-workers involved especially Aurélie Aubrey, Delphine Chartier and Véronique Siméon for their excellent management of patient samples and clinical data. Stephan Ehrmann, Pierre-François Dequin, Annick Legras, Denis Garot, Emmanuelle Mercier, Charlotte Salmon-Gandonnière, Laetitia Bodet-Contentin, Marlène Morisseau, Stephan Mankikian and Walid Darwiche are acknowledged for patient inclusions. We thank all the patients and their families for their trust and confidence in our work.

This work was supported by the Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (Inserm), the University of Tours and the Agence Nationale de la Recherche (ANR-21-CE07-0053; ANR-22-CE14-0047; ANR-23-CE17-0064; ANR-24-CE15-2471). E.B. is a recipient of a doctoral fellowship from the Ministère de l'Enseignement supérieur et de la Recherche. Y.J., A.H., M.B., M.S. and C.P. are supported by Inserm. L.G., G.I., R.L. and T.B. are supported by the University of Tours.

Material & Methods

Mice

All mice were housed and bred under specific pathogen free conditions in the animal facility of Tours University. Inbred C57BL/6j (B6) mice were purchased from Janvier (Le Genest-St-Isle, France). B6-MAIT^{CAST} (27), B6-MAIT^{CAST} x *Mr1*$^{-/-}$ and *Nr4a1*-GFP B6-MAIT^{CAST} (31) mice were kindly provided by Dr. O. Lantz (Institut Curie, Paris, France). Sex-matched 8-12 week-old mice were used in the study. All animal work was conformed to the French governmental and committee guidelines for the care and use of animals for scientific purposes; and was approved by the national ethic committee under APAFIS approval numbers #4885-201604071220401 and #37373-2022051211235184.

Clinical study, patient population and approval

All biological samples were collected from adult patients admitted in ICU (University Hospital of Tours) with diagnosed bacterial pneumonia (n = 20). All patients or their next of kin gave their consent for enrolment in the study. This work is part of the clinical study ImPACT (NCT03379207) that was approved by the ethic committee "Comité de Protection de Personnes Ile-de-France 8" under the agreement number 2017-A01841-52. Blood samples from healthy donors (matched in sex and age) were collected from the "Etablissement Français du Sang" (CPDL-PLER-2019 188).

Reagents, cell lines and Abs

Monoclonal Abs against mouse CD45 (30F11), CD3 (145-2C11), CD19 (1D3), CD69 (H1.2F3), TCRδ (GL3), CD11b (M1/70), Ly6G (1A8), SiglecF (E50-2440), F4/80 (BM8), IFN-γ (XMG1.2), IL-17A (TC11-18H10-1), Ki67 (11F6) and isotype controls were used. Monoclonal Abs against human CD45 (2D11), TCR Vα7.2 (3C10), CD161 (HP-3G10), IFN-γ (4S.B3), IL-17A (BL168) and isotype controls were used. All monoclonal antibodies were purchased from Biolegend (Amsterdam, The Netherlands), BD Pharmingen (Le Pont de Claix, France), Miltenyi-Biotec (Paris, France) or Thermo Fisher Scientific (Illkirch, France). Mouse and human MR1 tetramers were obtained from the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Tetramer Facility (Emory University, Atlanta, GA). LIVE/DEAD® Stain kit was from ThermoFisher Scientific. Anti-mouse (m)IL-1β (B122), anti-mIL-12p40 (C17.8), anti-

mIL15 (AIO.3), anti-mIFNAR1 (MAR1-5A3), anti-mIL18 (YIGIF74-1G7) and isotype controls were from Bio X Cell (Lebanon, NH, USA).

Pneumococcal strains, mutant generation and infection model

Clinical isolate of S. *pneumoniae* serotype 1 isolate E1586 sequence type ST304 has been described elsewhere (26). The riboflavin-deleted mutants were derived from the *S. pneumoniae* D39V strain from the Veening lab (45). For transformation, pneumococcus were grown in complete medium at 37°C, and subsequently treated with 100 ng/mL of synthetic CSP-1 for 10 min at 37°C. To construct the riboflavin operon-deficient mutant strain (Δ*ribDEHA::ery*), we transferred the pPEPZ plasmid, which integrates in ZIP locus, and replaced the entire operon including the riboswitch with erythromycin marker. The complemented strain (Δ*ribDEHA::ribDEHA*) was constructed by integration of the pPEPZ plasmid with entire *ribDEHA* + upstream riboswitch in ZIP locus of D39VΔ*ribDEHA::ery*. Transformants were selected by plating on Columbia agar blood plates supplemented with 2% (v/v) defibrinated sheep blood with the appropriate antibiotics.

All mice were anesthetized and infected by the intranasal (i.n.) route with 50µl of PBS containing live *S. pneumoniae* strains. Survival and bacterial load experiments were performed using serotype 1 at 5.10^5 CFU corresponding to a LD50 in B6 mice. All other experiments with serotype 1 were performed using a LD100 (2.10^6 CFU). Mechanistic experiments using the D39V strains were performed at 4.10^6 CFU. For mechanistic experiments, mice were treated intraperitoneally (i.p.) with 200 µg of neutralizing monoclonal antibodies (anti-mIL-1β, anti-mIL15, anti-mIL18, anti-mIFNAR1) and 500 µg of anti-mIL-12p40 or isotype control 24 h prior infection. Assessment of 5-OP-RU protection was performed using serotype 1 at LD100. Clinical manifestations and survival were monitored daily following infection.

Tissue collection and preparation of single cell suspensions

Lungs were collected at indicated time points and processed as previously described (6). Briefly, lungs were perfused with 5 mL of PBS injected into the right ventricle, then harvested and processed using a gentleMACS dissociator (Miltenyi Biotec) in PBS containing 125µg/ml of Liberase (Roche; Meylan, France) and 100µg/ml of DNase type I (Roche). Homogenates were resuspended in PBS 2 % FCS after passages through a 20G needle and filtered through a 100-µM cell strainer (Dutscher). Erythrocytes were lysed using RBC lysis buffer (Sigma-Aldrich) and suspensions were then passed through a 40-µM cell strainer. Pellets were

resuspended in FACS buffer for further analyses. In some cases, bronchoalveolar lavage fluids (BALF) were also collected. BALF were centrifuged at 450g for 5 minutes and erythrocytes were removed using Red Blood Cell (RBC) lysis buffer. Cells were resuspended in FACS buffer containing PBS 2 % FCS + 2 mM EDTA.

PBMC were isolated through density gradient centrifugation using Histopaque-1077 solution (Sigma-Aldrich). RBC were removed using RBC Lysis Buffer (Sigma-Aldrich).

Assessment of bacterial burden

Mice were euthanized at indicated time point. Bacterial loads were evaluated in BALF, lung parenchyma and spleen. Serial dilutions of homogenates or BALF were next plated onto blood agar and incubated at 37°C in presence of 5 % of CO_2. Colony-forming units were enumerated 24 h later.

In vitro activation of human MAIT cells

PBMC from healthy donors were cultured with medium or fixed pneumococcal strains at MOI 50. Glycerol stocks of pneumococcus were washed three times with PBS and bacteria were subsequently fixed in 4 % of paraformaldehyde (30 min at 4°C). Three additional washing steps were performed prior culture. In some cases, 10 µg/mL of neutralizing antibodies were added to the culture.

Flow cytometry

Surface markers were stained using monoclonal antibodies at the appropriate dilution at 4°C for 30 min. For intracellular staining, cell suspensions were pre-incubated at 37°C for 2h in complete RPMI medium supplemented with Monensin and Brefeldin A (Biolegend). Fixation buffer (Biolegend) was used, and cells were next permeabilized using intracellular staining permeabilization wash buffer (Biolegend) before intracellular staining. Cells were then analyzed on a MACSQuant Analyzer (Miltenyi-Biotec) and data analysis was performed using the VenturiOne software.

5-OP-RU preparation and instillation

5-OP-RU (5-A-RU/MeG) was prepared extemporaneously by mixing equal amounts of 5-A-RU (Cayman Chemical) and MeG (Sigma-Aldrich) in PBS and incubated for 15 min at RT prior intranasal instillation at the indicated amount in 50µl of PBS.

686

687 ***Single-cell RNA-seq and data pre-processing***

688 Single-cell suspension of three lungs from naive or pneumococcus-infected (12h and 36h post-
689 infection) mice were pooled, and MAIT cells (LiveDead^{-} CD45^{+} CD19^{-} CD3^{+} MR1 tetramer^{+})
690 were purified using a FACSMelody (BD Biosciences) (purity > 96%). Cells were counted
691 under a microscope and 15,000 MAIT cells per condition were loaded onto a Chromium
692 controller (10X Genomics). Reverse transcription and library preparation were performed
693 using the Next GEM Cell 5' Reagent Kits v2 according to the manufacturer's protocol.
694 Libraries were sequenced on a NovaSeq 6000 (Institut Curie, Paris). Cell Ranger Single-Cell
695 Software Suite v7.1.0 was used for sample demultiplexing, barcode processing and single-cell
696 gene counting using standards default parameters (46) and aligned to the reference genome
697 *Mus musculus build mm10*.

698

699 ***Single-cell RNA-seq analyses***

700 *Cell and gene filtering*

701 Raw gene expression matrices generated per sample were passed to Seurat 5.1.0 for pre-
702 processing. Low quality cells were filtered using ddqcR (47). Cells expressing *Cd19* and/or
703 *Cd68* were removed as non-MAIT cell contaminants. Then, basic workflow from Seurat 5.1.0
704 (48) was used. Moreover, transcripts expressed in less than three cells were removed. Cells
705 considered as doublet were also removed using DoubletFinder (49). Thus, we retained 13,709
706 cells for downstream analyses. Samples were next aggregated to compare cells across
707 conditions. Uniform Manifold Approximation and Projection (UMAP) was applied using 19
708 principal components (k = 30; min.dist = 0.3), and eight clusters were identified using the
709 Louvain algorithm with a resolution of 0.2.

710

711 *Plots*

712 All feature plots were created using scCustomize package 2.1.2. **Gene signature scores were**
713 **calculated** using the msigdbr package using gene sets from Gene Ontology (GO)
714 (https://www.gsea-msigdb.org/gsea/msigdb/). Differentially expressed genes were identified
715 using FindAllMarkers. ClusterMap to evaluate similarities between clusters was created using
716 scanpy (50). The following GO datasets and signatures have been used: Defense response to
717 Gram-positive bacterium (GO: 0050830), Regulators of neutrophil-mediated killing of
718 bacterium (GO: 0070944), and Tissue repair (32) .

Statistical analysis

All statistical analysis were performed using GraphPad Prism software. The statistical significance was evaluated using Student's t test or ANOVA1 with a Bonferroni post-test, or their respective non-parametric tests Mann-Whitney U tests or Kruskal-Wallis. Possibility to use parametric tests has been assessed by using pre-test to check whether the population is Gaussian and the variance is equal. Survival rates were analyzed using a log-rank (Mantel-Cox) test. Results with a P value of less than 0.05 were considered significant. ns: not significant; *, $p < 0.05$; **, $p < 0.01$; ***, $p < 0.001$.

References

1. GBD 2016 Lower Respiratory Infections Collaborators. Estimates of the global, regional, and national morbidity, mortality, and aetiologies of lower respiratory infections in 195 countries, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. Lancet Infect Dis. nov 2018;18(11):1191-210.

2. ARDS Definition Task Force, Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. JAMA. 20 juin 2012;307(23):2526-33.

3. Koppe U, Suttorp N, Opitz B. Recognition of Streptococcus pneumoniae by the innate immune system. Cell Microbiol. avr 2012;14(4):460-6.

4. Ivanov S, Fontaine J, Paget C, Macho Fernandez E, Van Maele L, Renneson J, et al. Key role for respiratory CD103(+) dendritic cells, IFN-γ, and IL-17 in protection against Streptococcus pneumoniae infection in response to α-galactosylceramide. J Infect Dis. 1 sept 2012;206(5):723-34.

5. Hassane M, Demon D, Soulard D, Fontaine J, Keller LE, Patin EC, et al. Neutrophilic NLRP3 inflammasome-dependent IL-1β secretion regulates the γδT17 cell response in respiratory bacterial infections. Mucosal Immunol. juill 2017;10(4):1056-68.

6. Hassane M, Jouan Y, Creusat F, Soulard D, Boisseau C, Gonzalez L, et al. Interleukin-7 protects against bacterial respiratory infection by promoting IL-17A-producing innate T-cell response. Mucosal Immunol. janv 2020;13(1):128-39.

7. Murray MP, Crosby CM, Marcovecchio P, Hartmann N, Chandra S, Zhao M, et al. Stimulation of a subset of natural killer T cells by CD103+ DC is required for GM-CSF and protection from pneumococcal infection. Cell Rep. 11 janv 2022;38(2):110209.

8. Godfrey DI, Koay HF, McCluskey J, Gherardin NA. The biology and functional importance of MAIT cells. Nat Immunol. sept 2019;20(9):1110-28.

9. Lantz O, Legoux F. MAIT cells: programmed in the thymus to mediate immunity within tissues. Curr Opin Immunol. juin 2019;58:75-82.

10. Corbett AJ, Eckle SBG, Birkinshaw RW, Liu L, Patel O, Mahony J, et al. T-cell activation by transitory neo-antigens derived from distinct microbial pathways. Nature. 15 mai 2014;509(7500):361-5.

11. Zhao Z, Wang H, Shi M, Zhu T, Pediongco T, Lim XY, et al. Francisella tularensis induces Th1 like MAIT cells conferring protection against systemic and local infection. Nat Commun. 16 juill 2021;12(1):4355.

12. A M, Wj Y, Sc C. MAIT cells are critical for optimal mucosal immune responses during in vivo pulmonary bacterial infection. Proc Natl Acad Sci U S A [Internet]. 13 août 2013 [cité 9 oct 2024];110(33). Disponible sur: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23898209/

13. Wang H, D'Souza C, Lim XY, Kostenko L, Pediongco TJ, Eckle SBG, et al. MAIT cells protect against pulmonary Legionella longbeachae infection. Nat Commun. 22 août 2018;9(1):3350.

14. López-Rodríguez JC, Hancock SJ, Li K, Crotta S, Barrington C, Suárez-Bonnet A, et al. Type I interferons drive MAIT cell functions against bacterial pneumonia. J Exp Med. 2 oct 2023;220(10):e20230037.

15. Kurioka A, van Wilgenburg B, Javan RR, Hoyle R, van Tonder AJ, Harrold CL, et al. Diverse Streptococcus pneumoniae Strains Drive a Mucosal-Associated Invariant T-Cell Response Through Major Histocompatibility Complex class I-Related Molecule-Dependent and Cytokine-Driven Pathways. J Infect Dis. 5 mars 2018;217(6):988-99.

16. Hartmann N, McMurtrey C, Sorensen ML, Huber ME, Kurapova R, Coleman FT, et al. Riboflavin Metabolism Variation among Clinical Isolates of Streptococcus pneumoniae Results in Differential Activation of Mucosal-associated Invariant T Cells. Am J Respir Cell Mol Biol. juin 2018;58(6):767-76.

17. Lu B, Liu M, Wang J, Fan H, Yang D, Zhang L, et al. IL-17 production by tissue-resident MAIT cells is locally induced in children with pneumonia. Mucosal Immunol. sept 2020;13(5):824-35.

18. Hannaway RF, Wang X, Schneider M, Slow S, Cowan J, Brockway B, et al. Mucosal-associated invariant T cells and Vδ2+ γδ T cells in community acquired pneumonia: association of abundance in sputum with clinical severity and outcome. Clin Exp Immunol. févr 2020;199(2):201-15.

19. Ouyang L, Wu M, Shen Z, Cheng X, Wang W, Jiang L, et al. Activation and Functional Alteration of Mucosal-Associated Invariant T Cells in Adult Patients With Community-Acquired Pneumonia. Front Immunol. 2021;12:788406.

20. D G, L LB, B S, A D, C R, F O, et al. Specific MAIT cell behaviour among innate-like T lymphocytes in critically ill patients with severe infections. Intensive Care Med [Internet]. févr 2014 [cité 9 oct 2024];40(2). Disponible sur: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24322275/

21. Parrot T, Gorin JB, Ponzetta A, Maleki KT, Kammann T, Emgård J, et al. MAIT cell activation and dynamics associated with COVID-19 disease severity. Sci Immunol. 28 sept 2020;5(51).

22. Jouan Y, Guillon A, Gonzalez L, Perez Y, Boisseau C, Ehrmann S, et al. Phenotypical and functional alteration of unconventional T cells in severe COVID-19 patients. J Exp Med. 7 déc 2020;217(12).
23. Flament H, Rouland M, Beaudoin L, Toubal A, Bertrand L, Lebourgeois S, et al. Outcome of SARS-CoV-2 infection is linked to MAIT cell activation and cytotoxicity. Nat Immunol. 2 févr 2021;
24. Jochems SP, Marcon F, Carniel BF, Holloway M, Mitsi E, Smith E, et al. Inflammation induced by influenza virus impairs human innate immune control of pneumococcus. Nat Immunol. déc 2018;19(12):1299-308.
25. Aliberti S, Dela Cruz CS, Amati F, Sotgiu G, Restrepo MI. Community-acquired pneumonia. Lancet Lond Engl. 4 sept 2021;398(10303):906-19.
26. Muñoz N, Van Maele L, Marqués JM, Rial A, Sirard JC, Chabalgoity JA. Mucosal administration of flagellin protects mice from Streptococcus pneumoniae lung infection. Infect Immun. oct 2010;78(10):4226-33.
27. Cui Y, Franciszkiewicz K, Mburu YK, Mondot S, Le Bourhis L, Premel V, et al. Mucosal-associated invariant T cell-rich congenic mouse strain allows functional evaluation. J Clin Invest. 2 nov 2015;125(11):4171-85.
28. Kiselev VY, Kirschner K, Schaub MT, Andrews T, Yiu A, Chandra T, et al. SC3: consensus clustering of single-cell RNA-seq data. Nat Methods. mai 2017;14(5):483-6.
29. Y EM, M F, M M, K F, M S, C M, et al. MAIT cells monitor intestinal dysbiosis and contribute to host protection during colitis. Sci Immunol [Internet]. 21 juin 2024 [cité 9 oct 2024];9(96). Disponible sur: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38905325/
30. Legoux F, Gilet J, Procopio E, Echasserieau K, Bernardeau K, Lantz O. Molecular mechanisms of lineage decisions in metabolite-specific T cells. Nat Immunol. sept 2019;20(9):1244-55.
31. du Halgouet A, Darbois A, Alkobtawi M, Mestdagh M, Alphonse A, Premel V, et al. Role of MR1-driven signals and amphiregulin on the recruitment and repair function of MAIT cells during skin wound healing. Immunity. 10 janv 2023;56(1):78-92.e6.
32. Linehan JL, Harrison OJ, Han SJ, Byrd AL, Vujkovic-Cvijin I, Villarino AV, et al. Non-classical Immunity Controls Microbiota Impact on Skin Immunity and Tissue Repair. Cell. 8 févr 2018;172(4):784-796.e18.
33. Godfrey DI, Le Nours J, Andrews DM, Uldrich AP, Rossjohn J. Unconventional T Cell Targets for Cancer Immunotherapy. Immunity. 20 mars 2018;48(3):453-73.

34. Salio M. Unconventional MAIT cell responses to bacterial infections. Semin Immunol. nov 2022;61-64:101663.
35. Wang H, Kjer-Nielsen L, Shi M, D'Souza C, Pediongco TJ, Cao H, et al. IL-23 costimulates antigen-specific MAIT cell activation and enables vaccination against bacterial infection. Sci Immunol. 15 nov 2019;4(41):eaaw0402.
36. Salou M, Legoux F, Gilet J, Darbois A, du Halgouet A, Alonso R, et al. A common transcriptomic program acquired in the thymus defines tissue residency of MAIT and NKT subsets. J Exp Med. 7 janv 2019;216(1):133-51.
37. Pavlidis P, Tsakmaki A, Pantazi E, Li K, Cozzetto D, Digby-Bell J, et al. Interleukin-22 regulates neutrophil recruitment in ulcerative colitis and is associated with resistance to ustekinumab therapy. Nat Commun. 3 oct 2022;13(1):5820.
38. A K, Sh P, R Y, T P, E G, D O, et al. The Cytokine TNF Promotes Transcription Factor SREBP Activity and Binding to Inflammatory Genes to Activate Macrophages and Limit Tissue Repair. Immunity [Internet]. 20 août 2019 [cité 9 oct 2024];51(2). Disponible sur: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31303399/
39. Youn C, Pontaza C, Wang Y, Dikeman DA, Joyce DP, Alphonse MP, et al. Neutrophil-intrinsic TNF receptor signaling orchestrates host defense against Staphylococcus aureus. Sci Adv. 16 juin 2023;9(24):eadf8748.
40. Riffelmacher T, Giles DA, Zahner S, Dicker M, Andreyev AY, McArdle S, et al. Metabolic activation and colitis pathogenesis is prevented by lymphotoxin β receptor expression in neutrophils. Mucosal Immunol. mai 2021;14(3):679-90.
41. Tan TQ. Pediatric invasive pneumococcal disease in the United States in the era of pneumococcal conjugate vaccines. Clin Microbiol Rev. juill 2012;25(3):409-19.
42. T C, T R. Macrophage migration inhibitory factor: a regulator of innate immunity. Nat Rev Immunol [Internet]. oct 2003 [cité 9 oct 2024];3(10). Disponible sur: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14502271/
43. Hamilton JA. Colony-stimulating factors in inflammation and autoimmunity. Nat Rev Immunol. juill 2008;8(7):533-44.
44. Thompson BT, Chambers RC, Liu KD. Acute Respiratory Distress Syndrome. N Engl J Med. 10 août 2017;377(6):562-72.
45. Slager J, Aprianto R, Veening JW. Deep genome annotation of the opportunistic human pathogen Streptococcus pneumoniae D39. Nucleic Acids Res. 2 nov 2018;46(19):9971-89.

883 46. Zheng GXY, Terry JM, Belgrader P, Ryvkin P, Bent ZW, Wilson R, et al. Massively
884 parallel digital transcriptional profiling of single cells. Nat Commun. 16 janv 2017;8:14049.
885 47. Subramanian A, Alperovich M, Yang Y, Li B. Biology-inspired data-driven quality
886 control for scientific discovery in single-cell transcriptomics. Genome Biol. 27 déc
887 2022;23(1):267.
888 48. Hao Y, Stuart T, Kowalski MH, Choudhary S, Hoffman P, Hartman A, et al. Dictionary
889 learning for integrative, multimodal and scalable single-cell analysis. Nat Biotechnol. févr
890 2024;42(2):293-304.
891 49. McGinnis CS, Murrow LM, Gartner ZJ. DoubletFinder: Doublet Detection in Single-
892 Cell RNA Sequencing Data Using Artificial Nearest Neighbors. Cell Syst. 24 avr
893 2019;8(4):329-337.e4.
894 50. Wolf FA, Angerer P, Theis FJ. SCANPY: large-scale single-cell gene expression data
895 analysis. Genome Biol. 06 2018;19(1):15.
896
897
898
899
900
901
902
903
904
905
906
907
908
909
910
911
912

Barsac et al.,

Supplementary Figures

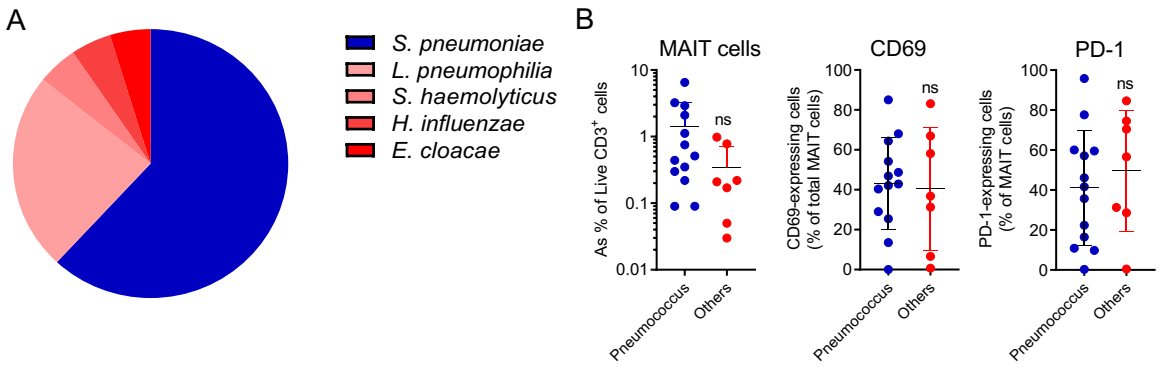


Figure S1: Etiology of BCAP and activation status of circulating MAIT cells in patients according to the pathogen involved. (**A**), Relative proportion of pathogens responsible for BCAP in patients included in the study. (**B**), Flow cytometry analyses of MAIT cells in the blood of patients with pneumococcal- (n=13) and non-pneumococcal (n=7) BCAP. Individuals and means ± SD of MAIT cell frequency, relative proportion of CD69 and PD-1-expressing MAIT cells are shown.

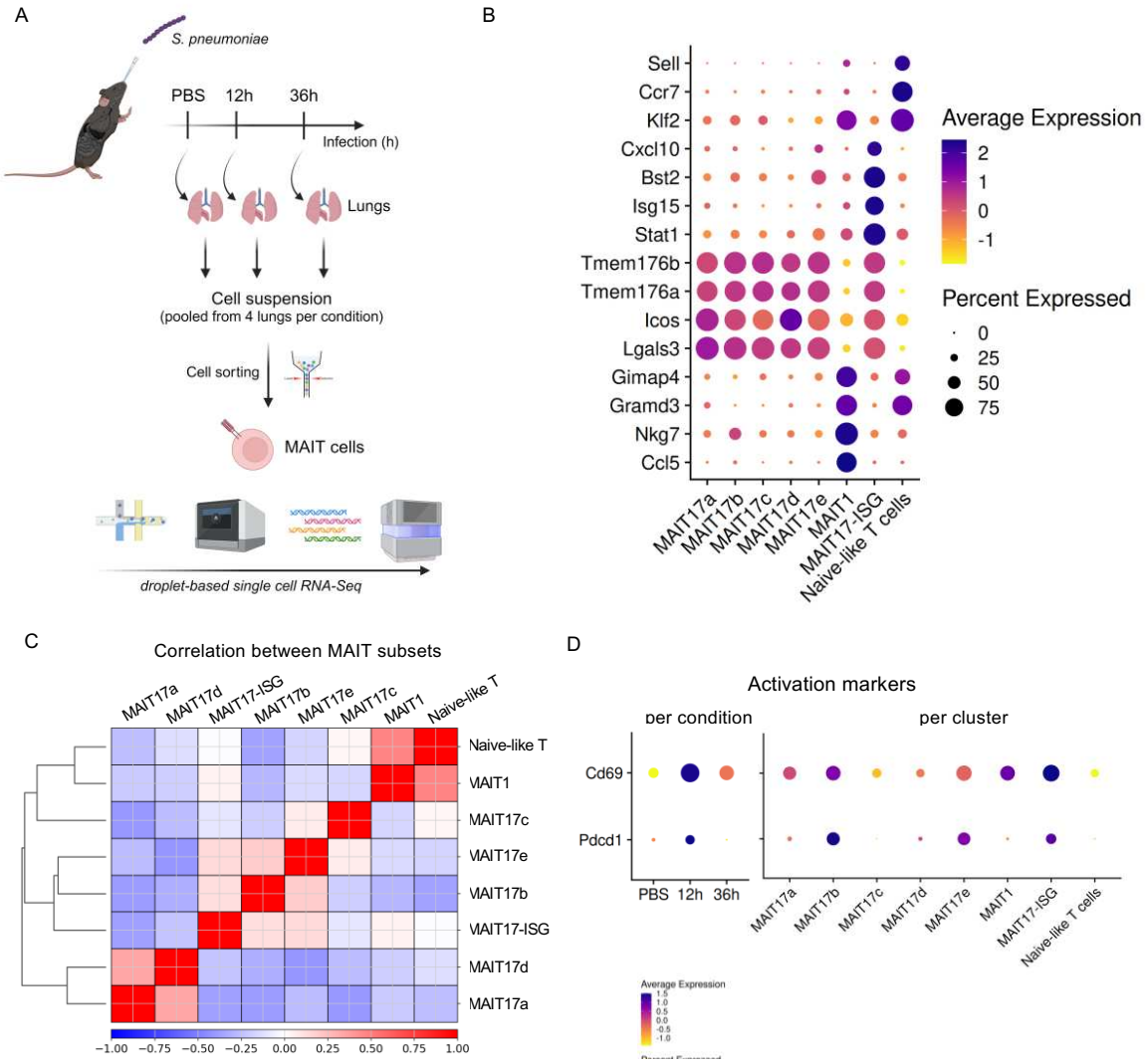


Figure S2: Transcriptional signature of lung MAIT cells during pneumococcal infection. (**A**), Experimental workflow of the single-cell RNA sequencing experiment. (**B**), Dot map showing expression of published marker genes of MAIT subsets (30) in each cluster. Circle size represents percentage of cells expressing each gene and color gradient indicates relative expression values. (**C**), Clustermap of MAIT clusters comparing each pair of clusters using the Pearson's correlation with hierarchical clustering. (**D**), Dot maps showing *Cd69* and *Pdcd1* expressions per condition (left panel) and per cluster (right panel).

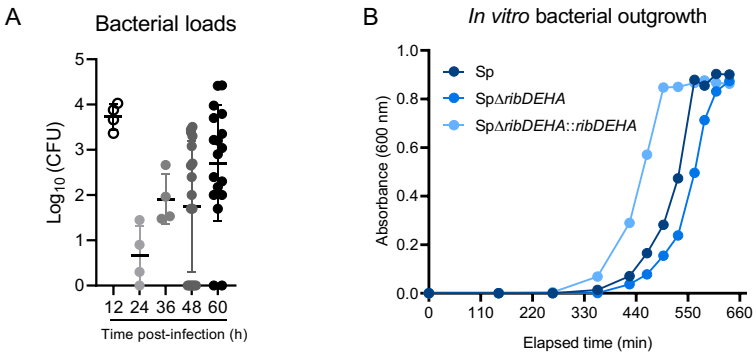


Figure S3: Kinetics of pneumococcal strains' outgrowth. (**A**), Kinetic evaluation of in vivo bacterial loads in BALF of WT mice upon *S. pneumoniae* infection. Individual values and means ± SD from three independent experiments are shown. (**B**), *In vitro* growth curve of *S. pneumoniae* D39 parental and mutant strains in Todd Hewitt Broth medium containing 2% of yeast extracts.

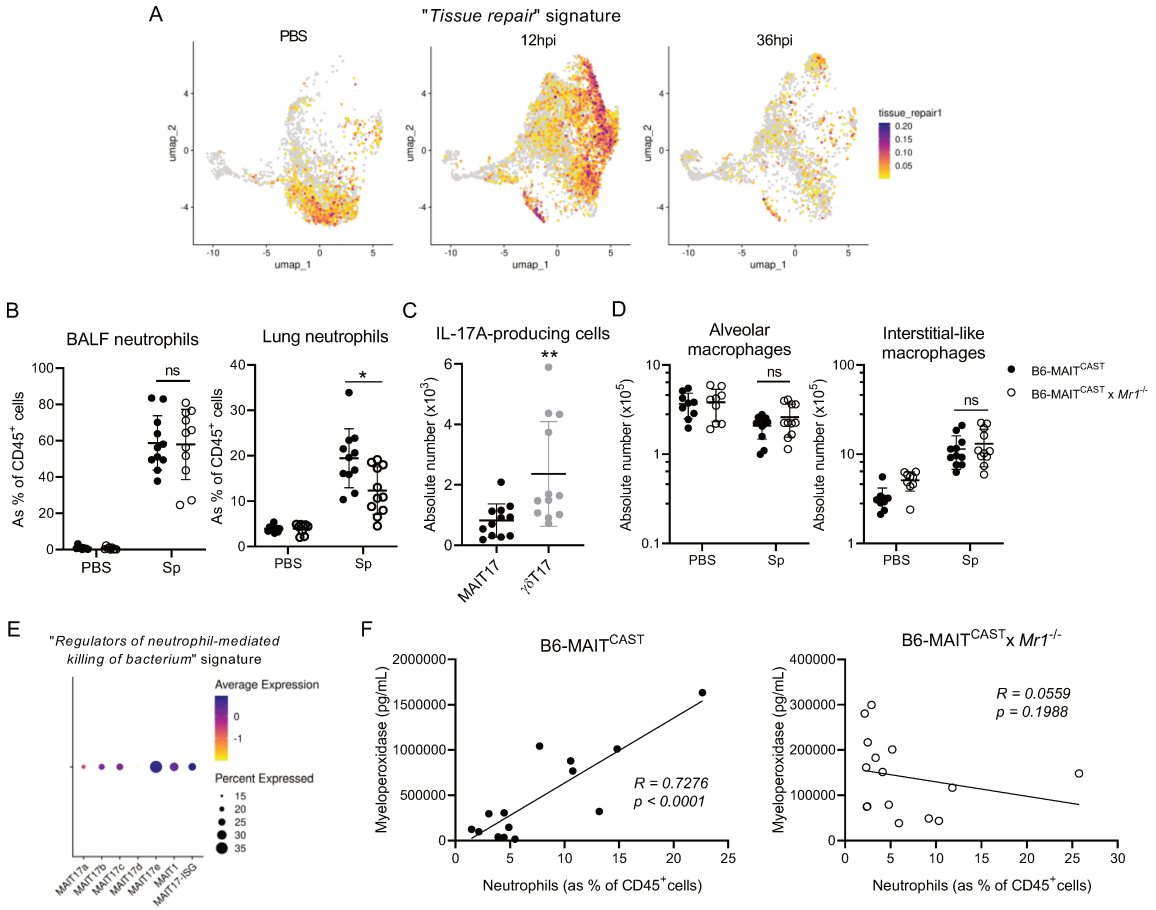


Figure S4: Comparative analysis of the lung immune landscape in B6-MAIT^{CAST} and B6-MAIT^{CAST} x *Mr1*$^{-/-}$ mice infected with *S. pneumoniae*. (**A**), Evaluation of "*Tissue repair*" signature on lung MAIT transcriptomes from naive or *S.p.*-infected mice. (**B-F**), B6-MAIT^{CAST} and B6-MAIT^{CAST} x *Mr1*$^{-/-}$ mice were i.n. infected with *S. pneumoniae*. (**B**), Frequency of neutrophils (CD45^{+} CD11b^{+} SiglecF^{-} F4/80^{-} Ly6G^{+}) in BALF and lung parenchyma were evaluated by flow cytometry. Individual values and mean ± SD from three independent experiments are shown. (**C**), Absolute numbers of IL-17A-expressing MAIT cells and IL-17A-expressing γδT cells from the lungs of *S.p.*-infected B6-MAIT^{CAST} mice. Individual values and mean ± SD of IL-17A-expressing cells from two independent experiments are shown. (**D**), Absolute numbers of alveolar macrophages (CD45^{+} CD11$^{-/dim}$ SiglecF^{+}) and interstitial-like macrophages (CD45^{+} CD11b^{+} SiglecF^{-} F4/80^{+} Ly6G^{-}) were evaluated by flow cytometry. Individual values and mean ± SD from three independent experiments are shown. (**E**), Evaluation of the "*Regulators of neutrophil-mediated killing of bacterium*" signature on lung MAIT clusters. (**F**), Spearman's rank correlation of MPO levels and neutrophil frequencies in B6-MAIT^{CAST} and B6-MAIT^{CAST} x *Mr1*$^{-/-}$ mice. ns, not significant; *, P < 0.05; **, P < 0.01.

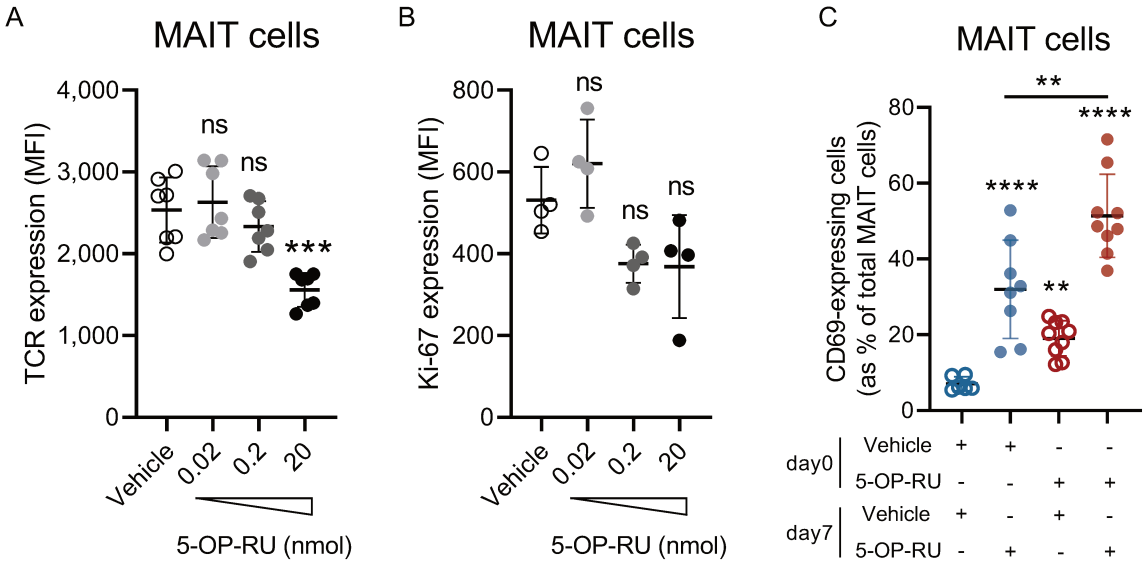


Figure S5: TCR expression, proliferation and recall response of lung MAIT cells upon 5-OP-RU instillation. B6-MAIT^{CAST} mice were i.n. treated with indicated dose of 5-OP-RU or vehicle. (**A**), Expression of TCR on MAIT cells upon 5-OP-RU instillation (10h post-instillation) based on MR1 tetramer staining. Individual values and mean ± SD from two independent experiments are shown. (**B**), Expression of Ki67 in MAIT cells upon 5-OP-RU instillation (24h post-instillation). Individual values and mean ± SD are shown. (**C**), Activation status of lung MAIT cells upon 5-OP-RU instillation in naive or 5-OP-RU-experienced mice. Individual values and mean ± SD of CD69-expressing MAIT cells from two independent experiments are shown. ns, not significant; **, $P < 0.01$; ***, $P < 0.001$.

Table S1: List of differentially up-regulated genes per cluster						
gene	**p_val**	**avg_log2FC**	**pct.1**	**pct.2**	**p_val_adj**	**cluster**
Ier5l	0	1.84219408149882	0.572	0.221	0	MAIT17a
Ramp3	0	1.7071144305035	0.931	0.472	0	MAIT17a
Tob2	0	1.63656946319102	0.686	0.316	0	MAIT17a
Csrnp1	0	1.63263251742668	0.842	0.415	0	MAIT17a
Nr4a3	0	1.52172108012359	0.562	0.189	0	MAIT17a
Nr4a1	0	1.51165316154742	0.969	0.591	0	MAIT17a
Fosl2	0	1.50850180708592	0.791	0.327	0	MAIT17a
Arl5c	8.76766467161886e-265	1.47030901915001	0.611	0.3	1.64814560497091e-260	MAIT17a
Nfkbiz	0	1.46236504380502	0.825	0.421	0	MAIT17a
Gadd45b	0	1.38395560189649	0.874	0.523	0	MAIT17a
Prr7	4.92435249727975e-283	1.32067707787597	0.695	0.372	9.25679782438647e-279	MAIT17a
Ppp1r15a	0	1.29754570655709	0.9	0.551	0	MAIT17a
Vps37b	0	1.28258048154329	0.982	0.711	0	MAIT17a
Tiparp	6.03142747465885e-218	1.27917122010448	0.512	0.225	1.13378773668637e-213	MAIT17a
Kctd12	1.769978759946e-219	1.27033679053215	0.555	0.267	3.32720607294649e-215	MAIT17a
Nfkbid	0	1.24639424475824	0.762	0.369	0	MAIT17a
Emd	4.52789370854154e-153	1.20597302172588	0.651	0.422	8.51153459331639e-149	MAIT17a
Btg2	0	1.1938256346473	0.987	0.783	0	MAIT17a
Kdm6b	2.03583631807727e-192	1.19130074344647	0.51	0.239	3.82696511072165e-188	MAIT17a
Bcl2a1d	3.61711125499137e-203	1.18862889364907	0.577	0.296	6.79944573713277e-199	MAIT17a
Nabp1	1.80649973038419e-221	1.17844564581042	0.562	0.266	3.3958581931762e-217	MAIT17a
Ifrd1	0	1.15172251890289	0.889	0.568	0	MAIT17a
Fam110a	3.15705151377776e-191	1.15074961423855	0.621	0.352	5.93462543559943e-187	MAIT17a
Crem	2.93900465824343e-219	1.14870325785605	0.559	0.256	5.524740956566e-215	MAIT17a
Bcl2a1b	0	1.13203619572345	0.91	0.629	0	MAIT17a

Dusp5	0	1.10942356948441	0.942	0.621	0	MAIT17a
Fosb	2.44505323854634e-169	1.06653514914555	0.509	0.25	4.5962110778194e-165	MAIT17a
Osbpl9	1.35919513158449e-191	1.06186571903561	0.584	0.311	2.55501500835252e-187	MAIT17a
Coq10b	2.61596475916556e-251	1.0566995952759	0.695	0.372	4.91749055427943e-247	MAIT17a
Sdc1	6.96361559120346e-199	1.05259098375615	0.534	0.248	1.30902045883443e-194	MAIT17a
Tgif1	4.64888475881233e-241	1.03527263933796	0.701	0.378	8.73897356961542e-237	MAIT17a
Dnaja1	6.05667709470625e-225	1.00477830936289	0.899	0.743	1.13853416026288e-220	MAIT17a
Pim1	0	0.99055338710333	0.957	0.7	0	MAIT17a
Neurl3	2.44365670923122e-176	0.984932481165496	0.623	0.353	4.59358588201281e-172	MAIT17a
Pxdc1	0	0.981321594954976	0.928	0.655	0	MAIT17a
Eprs	5.45105412814991e-129	0.969653644859393	0.625	0.413	1.02468915500962e-124	MAIT17a
Rgcc	1.28616968451775e-152	0.969525575212276	0.833	0.652	2.41774177295647e-148	MAIT17a
Snx18	3.09156349509652e-150	0.967450876235602	0.525	0.277	5.81152105808244e-146	MAIT17a
D8Ertd738e	2.3898211647896e-203	0.934923813972266	0.86	0.672	4.4923858255715e-199	MAIT17a
Dgat1	8.07221752421912e-215	0.934854005708102	0.705	0.407	1.51741545020271e-210	MAIT17a
Nfkbia	0	0.933667700096465	0.991	0.836	0	MAIT17a
Atp5md	8.72675340324481e-206	0.932600235308678	0.889	0.709	1.64045510474196e-201	MAIT17a
Cebpb	7.99328488386896e-149	0.921803402766 12	0.689	0.451	1.50257769246969e-144	MAIT17a
Isy1	1.05181717185384e-178	0.893157387554453	0.745	0.495	1.97720591965084e-174	MAIT17a
Orai1	1.7751723395849e-122	0.890425892173 76	0.571	0.344	3.33696896395169e-118	MAIT17a
Nop53	2.76867272266199e-94	0.883446328538283	0.588	0.401	5.20455098406e-90	MAIT17a
Nfkb1	4.5708494764172e-245	0.862060748816091	0.863	0.611	8.59228284576905e-241	MAIT17a
Junb	0	0.858160748622381	0.999	0.954	0	MAIT17a
Odc1	5.63868509955465e-128	0.85071911966121	0.747	0.553	1.05996002501428e-123	MAIT17a
Lmo4	3.42639358452883e-264	0.844027059998397	0.93	0.675	6.4409346601973e-260	MAIT17a
Zc3h12a	7.2403791725335e-135	0.828861688711398	0.562	0.313	1.36104647685285e-130	MAIT17a
Cd40lg	5.86448010212759e-132	0.824344518277671	0.72	0.514	1.10240496959794e-127	MAIT17a

Kdm2b	1.91324775607744e-148	0.822040711126847	0.591	0.331	3.59652313187437e-144	MAIT17a
Lgals3	5.78507803103585e-244	0.788274551454598	0.985	0.865	1.08747896827412e-239	MAIT17a
Ifngr2	6.52493931990425e-107	0.786059594731854	0.508	0.294	1.2265580933556e-102	MAIT17a
Satb1	2.95755616647915e-202	0.781643357369 14	0.732	0.437	5.5596140817475e-198	MAIT17a
Zfp36l1	2.17527101504291e-250	0.769667887930554	0.979	0.881	4.08907445407765e-246	MAIT17a
Zfp36	9.54870092959119e-184	0.760202820207304	0.942	0.742	1.79496480074455e-179	MAIT17a
Ppp1r11	3.43290371504073e-108	0.749920224628819	0.77	0.579	6.45317240353357e-104	MAIT17a
Elovl5	6.52057072399 75e-107	0.741132476757239	0.552	0.339	1.22573688469705e-102	MAIT17a
Cdk11b	4.52027843075682e-51	0.739831018216271	0.525	0.383	8.49721939413667e-47	MAIT17a
Ubl3	1.90299502706673e-104	0.729347962202475	0.608	0.4	3.57725005188003e-100	MAIT17a
Gch1	5.63784016051349e-100	0.725473886272167	0.528	0.323	1.05980119337333e-95	MAIT17a
Rgs2	1.12623366661762e-102	0.724386177263074	0.64	0.434	2.1170940465078e-98	MAIT17a
H3f3b	1.02217864471853e-216	0.724074103200459	0.996	0.968	1.9214914163419e-212	MAIT17a
Pnrc1	8.09430988092815e-245	0.711403616263864	0.956	0.793	1.52156837141687e-240	MAIT17a
Gpr132	6.45004758011719e-217	0.708911204247349	0.881	0.656	1.21247994411043e-212	MAIT17a
Arpc3	4.00736806801186e-267	0.695938050315084	0.978	0.895	7.5330504942487e-263	MAIT17a
Arid5a	2.13409614581752e-100	0.688445195335343	0.593	0.374	4.01167393490777e-96	MAIT17a
Arhgap31	4.68250741064153e-79	0.679530921523 56	0.505	0.324	8.80217743052394e-75	MAIT17a
Ier2	2.21651386697458e-124	0.675055230018813	0.874	0.717	4.16660276713881e-120	MAIT17a
Itk	3.37232509708546e-261	0.667883306110552	0.933	0.745	6.33929671750124e-257	MAIT17a
Jund	3.41766960200664e-149	0.659904171953839	0.976	0.912	6.42453531785208e-145	MAIT17a
Tnfaip3	4.6712902935769e-300	0.648572289710 29	0.972	0.752	8.78109149386585e-296	MAIT17a
Itpkb	1.14851954957818e-99	0.624121344307 61	0.6	0.389	2.15898704929706e-95	MAIT17a
D16Ertd472e	1.86937180901312e-109	0.616665852272279	0.724	0.52	3.51404512658286e-105	MAIT17a
Slc3a2	8.25327056936154e-104	0.612636083238294	0.705	0.506	1.55144980162858e-99	MAIT17a
Arf4	7.13409607652929e-91	0.590537545728804	0.757	0.576	1.34106738046598e-86	MAIT17a
Ubald2	3.65016511603266e-79	0.586285551110419	0.671	0.483	6.86158038511819e-75	MAIT17a

Zc3hav1	2.91980000786494e-99	0.581066806503407	0.766	0.582	5.48864005478452e-95	MAIT17a
Cited2	1.15073589146623e-23	0.580848734628499	0.521	0.431	2.16315332877822e-19	MAIT17a
Zeb1	9.1637352417529e-120	0.578319679959017	0.64	0.401	1.72259895074471e-115	MAIT17a
Prdx6	1.65377822539259e-125	0.569002543948443	0.912	0.795	3.10877230809299e-121	MAIT17a
Hexb	7.55291990834043e-44	0.551040997963512	0.696	0.576	1.41979788436983e-39	MAIT17a
H2afz	5.14816765783181e-60	0.543676213667294	0.851	0.744	9.67752556319223e-56	MAIT17a
Sik1	5.36547668594676e-77	0.536270984717073	0.528	0.333	1.00860230742427e-72	MAIT17a
Fth1	2.47935517566829e-130	0.534912456880015	0.997	0.971	4.66069185922125e-126	MAIT17a
Sub1	1.73173286050977e-94	0.525297038398179	0.917	0.823	3.25531143118626e-90	MAIT17a
Cdk8	2.56458297398932e-50	0.513317843486007	0.959	0.907	4.82090307450513e-46	MAIT17a
BC031181	1.08096178337132e-50	0.504254406147112	0.63	0.49	2.0319919603814e-46	MAIT17a
Icos	4.27145144254419e-212	0.503220248806869	0.977	0.854	8.02947442169457e-208	MAIT17a
AY036118	1.83834829433969e-40	0.502534625265879	0.589	0.464	3.45572712369974e-36	MAIT17a
Gna13	9.29777495352397e-73	0.498100314257057	0.669	0.48	1.74779573576344e-68	MAIT17a
Rnf125	1.56212570356674e-60	0.497275229453108	0.56	0.385	2.93648389756476e-56	MAIT17a
Ckb	1.25522901928117e-102	0.482704106126621	0.812	0.566	2.35957951044475e-98	MAIT17a
Dnajb6	7.66278151489338e-42	0.479326894359472	0.57	0.433	1.44044966916966e-37	MAIT17a
Birc3	3.83150686712056e-59	0.478373233214	0.546	0.374	7.20246660881324e-55	MAIT17a
Gpcpd1	1.85113195769988e-60	0.477077454389064	0.576	0.399	3.47975785408423e-56	MAIT17a
Bzw2	2.0566691956063e-49	0.475871008513703	0.521	0.367	3.86612675390073e-45	MAIT17a
Cd28	1.32143078191919e-67	0.473343859814129	0.548	0.356	2.4840255838517e-63	MAIT17a
Eif1	3.09433131012542e-240	0.459972105813618	0.999	0.974	5.81672399677377e-236	MAIT17a
Sptssa	9.87439224531368e-81	0.457983022504511	0.853	0.687	1.85618825427407e-76	MAIT17a
Gm26740	8.67933815985501e-75	0.457350167589228	0.684	0.504	1.63154198728955e-70	MAIT17a
Hivep2	4.15059331939215e-64	0.443398592014243	0.582	0.403	7.80228532179337e-60	MAIT17a
Zbtb16	2.88625672906103e-104	0.438017541573995	0.787	0.579	5.42558539928893e-100	MAIT17a
Rora	5.02098360479271e-145	0.429535963929211	0.941	0.777	9.43844498028933e-141	MAIT17a

Cd164	1.03771832888079e-68	0.427743894748222	0.699	0.533	1.95070291463012e-64	MAIT17a
Cmss1	1.21452424735602e-55	0.424780512467224	0.938	0.865	2.28306268017985e-51	MAIT17a
Ier5	1.09525348635898e-51	0.416230832535041	0.728	0.57	2.05885750365761e-47	MAIT17a
Fos	1.12126977642368e-86	0.416170244883496	0.849	0.644	2.10776292572124e-82	MAIT17a
Ifngr1	5.4210385673121e-109	0.414483413650176	0.921	0.776	1.01904682988333e-104	MAIT17a
Camk4	2.48188668822304e-100	0.404423595448657	0.845	0.692	4.66545059652167e-96	MAIT17a
Stk17b	4.13792076269173e-94	0.403322951238862	0.936	0.834	7.77846344970791e-90	MAIT17a
Jun	2.48682098146166e-29	0.388852426860943	0.614	0.495	4.67472608095163e-25	MAIT17a
Cirbp	2.45939119309896e-37	0.385148852430787	0.603	0.46	4.62316356478742e-33	MAIT17a
Clcn3	3.54713621541321e-45	0.384847196644434	0.577	0.427	6.66790665773376e-41	MAIT17a
Srgn	4.739977450687e-144	0.375677172124599	0.993	0.949	8.91020961180142e-140	MAIT17a
Stk4	1.72223078408575e-63	0.372529614715 19	0.756	0.6	3.23744942792439e-59	MAIT17a
Cnbp	2.5536148765745e-90	0.369801648158789	0.959	0.877	4.80028524498475e-86	MAIT17a
Irak2	2.73262619931656e-44	0.359059622912766	0.555	0.405	5.13679072947526e-40	MAIT17a
Ppp1cc	5.14162844475607e-36	0.339654807703 49	0.793	0.676	9.66523315045246e-32	MAIT17a
Stat4	5.40048849413319e-44	0.335580666141892	0.58	0.43	1.01518382712716e-39	MAIT17a
Gm11808	3.83065432354776e-35	0.332550846843457	0.708	0.581	7.20086399740507e-31	MAIT17a
Tpm4	1.62868047718598e-31	0.331734462467701	0.653	0.527	3.06159356101421e-27	MAIT17a
Rpl22l1	1.19743265090263e-57	0.330942238300935	0.873	0.738	2.25093389716676e-53	MAIT17a
Ubc	1.871142550499e-84	0.329522460602326	0.957	0.87	3.51737376642803e-80	MAIT17a
Rbm3	8.76316878317905e-54	0.327174859263109	0.895	0.793	1.647300467862e-49	MAIT17a
Lars2	9.43940286806321e-16	0.325962262147484	0.634	0.547	1.77441895113852e-11	MAIT17a
Gm42418	7.8797492281905e-29	0.323716932670868	0.998	0.99	1.48123525991525e-24	MAIT17a
Actn2	8.8230231142936e-33	0.319975167736703	0.708	0.578	1.65855188502491e-28	MAIT17a
Ddx5	7.21764367292978e-74	0.313325426736056	0.989	0.951	1.35677265763734e-69	MAIT17a
Tex2	1.32150079096382e-48	0.310927037486566	0.583	0.419	2.48415718685378e-44	MAIT17a
Slc38a1	6.08459872344241e-37	0.309069868690324	0.579	0.441	1.1437828680327e-32	MAIT17a

Ptbp1	4.12332986426994e-21	0.308061956404175	0.505	0.398	7.75103547885464e-17	MAIT17a
Myo1e	2.07128545166745e-42	0.305120787531508	0.571	0.427	3.89360239204448e-38	MAIT17a
Pde4b	8.99948696993378e-41	0.302508215724374	0.685	0.544	1.69172356060815e-36	MAIT17a
Hmgb2	2.72423195884418e-38	0.299121112313424	0.809	0.676	5.12101123623529e-34	MAIT17a
Ftl1	1.55290223786754e-57	0.291725560648482	0.955	0.867	2.9191456267434e-53	MAIT17a
Gpx4	2.37049936651836e-28	0.290973557501573	0.755	0.633	4.45606470918121e-24	MAIT17a
Ikzf3	2.14817107022488e-56	0.287487609960087	0.904	0.799	4.03813197780874e-52	MAIT17a
Rps18	2.62649159249983e-82	0.281999812770845	0.987	0.929	4.93727889558118e-78	MAIT17a
Il2ra	1.00467544796774e-43	0.281215705922974	0.581	0.424	1.88858890708975e-39	MAIT17a
Klf13	3.04026176542971e-32	0.278159178822489	0.655	0.512	5.71508406665477e-28	MAIT17a
Camk1d	2.17551128815867e-17	0.277304855760939	0.609	0.514	4.08952611948067e-13	MAIT17a
Gclc	1.11475259848672e-37	0.277036213099119	0.608	0.457	2.09551193463534e-33	MAIT17a
Tpt1	1.11532381008499e-130	0.267534935845932	0.999	0.981	2.09658569819776e-126	MAIT17a
Grcc10	1.24033267845444e-39	0.266668237803542	0.847	0.714	2.33157736895857e-35	MAIT17a
Emb	2.05593042359025e-57	0.261043162691175	0.952	0.885	3.86473801026495e-53	MAIT17a
Cytip	7.8793028262008e-39	0.257919244892966	0.85	0.738	1.48115134526923e-34	MAIT17a
Rplp1	1.89008963817668e-113	0.250105959562248	0.999	0.975	3.55299050184453e-109	MAIT17a
Il17a	0	2.3261073211272	0.55	0.178	0	MAIT17b
Pdcd1	0	2.1843630908042	0.571	0.182	0	MAIT17b
Crip1	0	1.68736248950907	0.967	0.828	0	MAIT17b
Traf1	0	1.64673433525702	0.644	0.301	0	MAIT17b
Hilpda	3.65689737074453e-167	1.57901573979464	0.516	0.291	6.87423567752556e-163	MAIT17b
Itgb1	5.17236624285842e-296	1.53989066308667	0.636	0.323	9.72301406332527e-292	MAIT17b
Anxa2	0	1.52469773608725	0.814	0.458	0	MAIT17b
Acsbg1	2.44245273377055e-178	1.48415237559 99	0.527	0.281	4.59132264894188e-174	MAIT17b
Vim	0	1.37217913306663	0.976	0.803	0	MAIT17b
Adam8	8.53288624737269e-221	1.32134072613252	0.524	0.239	1.60401195678112e-216	MAIT17b

Rgs1	6.52826656125522e-210	1.28232077661334	0.665	0.395	1.22718354818476e-205	MAIT17b
Cd48	1.22195201664266e-209	1.22596303432415	0.672	0.421	2.29702540088487e-205	MAIT17b
Myo1g	7.93743233718131e-121	1.01576408520679	0.506	0.299	1.49207853074334e-116	MAIT17b
Uhrf2	3.75351468926091e-167	1.00926178507654	0.606	0.355	7.05585691287266e-163	MAIT17b
S100a10	0	0.997858945492263	0.99	0.929	0	MAIT17b
Ostf1	7.257469672607e-219	0.987777383071007	0.779	0.58	1.36425914905666e-214	MAIT17b
S100a6	0	0.948666906061379	0.994	0.905	0	MAIT17b
Lgals1	0	0.936354428581023	0.99	0.88	0	MAIT17b
Plp2	1.17494609193291e-139	0.900008661971739	0.656	0.437	2.20866366361549e-135	MAIT17b
Bhlhe40	3.92416179134165e-103	0.893077095943 55	0.612	0.434	7.37663933536404e-99	MAIT17b
Reep5	5.12184566141122e-174	0.834031410564101	0.758	0.546	9.62804547432082e-170	MAIT17b
Actg1	0	0.829002885712183	0.998	0.983	0	MAIT17b
Anxa5	2.32951020134728e-94	0.815170231389346	0.547	0.365	4.37901327649261e-90	MAIT17b
Furin	3.00046640411548e-117	0.764781085624 66	0.674	0.474	5.64027674645627e-113	MAIT17b
Ndufa1	1.04827040007403e-65	0.756728103561918	0.629	0.493	1.97053869805916e-61	MAIT17b
Fgl2	4.17830653501922e-147	0.744535959117905	0.586	0.324	7.85438062452912e-143	MAIT17b
Cmtm7	2.88885193850594e-85	0.744078775146169	0.622	0.464	5.43046387400347e-81	MAIT17b
Vasp	9.53705706731993e-134	0.725984054678729	0.771	0.606	1.7927759875148e-129	MAIT17b
Gmfg	1.07428809264632e-120	0.715340031328873	0.758	0.603	2.01944675655656e-116	MAIT17b
Samsn1	5.79898554725987e-100	0.707402769071586	0.596	0.395	1.09009330317391e-95	MAIT17b
Cd69	5.53833818061677e-59	0.701502396390671	0.637	0.503	1.04109681119234e-54	MAIT17b
Myl12a	5.73851066104804e-207	0.693395587548341	0.93	0.83	1.07872523406381e-202	MAIT17b
Dynll1	9.43160582483206e-109	0.687327387700304	0.731	0.567	1.77295326295193e-104	MAIT17b
Anp32a	9.94244503378608e-141	0.684355304525 87	0.837	0.693	1.86898081745111e-136	MAIT17b
Lmna	3.2604166485883e-64	0.683654371361053	0.668	0.527	6.12893121601629e-60	MAIT17b
Capg	6.22942841181442e-237	0.681465617738801	0.964	0.789	1.17100795285287e-232	MAIT17b
Sec11c	1.11598715790089e-123	0.666904898806927	0.797	0.655	2.0978326594221e-119	MAIT17b

Fkbp1a	6.066912760744 82e-120	0.661770403184222	0.769	0.604	1.14045826076481 e-115	MAIT17b
S100a13	6.798791606401 43e-107	0.660459605001 61	0.741	0.578	1.27803684617134 e-102	MAIT17b
S100a11	1.386220928763 02e-269	0.646075654866705	0.993	0.93	2.60581810188873 e-265	MAIT17b
Trav1	3.681135571825 2e-76	0.644671910884102	0.656	0.5	6.91979864791701 e-72	MAIT17b
Actb	8.603891490860 88e-273	0.629287863383 44	1	0.995	1.61735952245203 e-268	MAIT17b
Sec61g	4.155164628437 31e-86	0.618991867517 03	0.73	0.591	7.81087846853645 e-82	MAIT17b
Tmsb4x	0	0.617593721625 37	1	0.989	0	MAIT17b
Ywhah	3.742458179375 14e-74	0.616712579770271	0.66	0.512	7.03507288558939 e-70	MAIT17b
Zfand6	7.287456456487 59e-61	0.600779889176202	0.637	0.499	1.36989606469054 e-56	MAIT17b
Sec61b	9.717456389764 63e-102	0.599021915935946	0.801	0.678	1.82668745214796 e-97	MAIT17b
Txn1	2.853685817211 9e-74	0.595744702872917	0.663	0.518	5.36435859919493 e-70	MAIT17b
Cst3	1.878707675184 11e-85	0.593857396644 97	0.698	0.539	3.53159468781109 e-81	MAIT17b
S100a4	7.219467407018 e-181	0.593747680618334	0.97	0.831	1.35711548317124 e-176	MAIT17b
Lsp1	3.705419437927 42e-177	0.593564372003998	0.968	0.91	6.96544745941597 e-173	MAIT17b
Emp3	3.066682362418 67e-153	0.591244555660 13	0.918	0.808	5.76474950487462 e-149	MAIT17b
Gng2	3.270552761542 68e-70	0.591223541696168	0.609	0.447	6.14798508114793 e-66	MAIT17b
Cish	6.311799123234 17e-55	0.587819727216864	0.603	0.466	1.18649199918556 e-50	MAIT17b
Actn2	4.445066561606 97e-88	0.580832983738904	0.737	0.57	8.35583612250877 e-84	MAIT17b
Zyx	1.224185952444 68e-65	0.578777071769345	0.658	0.513	2.3012247534055e -61	MAIT17b
Rwdd1	5.725353045253 3e-52	0.577652095903624	0.544	0.416	1.07625186544671 e-47	MAIT17b
Cyb5a	1.502320141729 68e-65	0.577393990871231	0.63	0.487	2.82406140242345 e-61	MAIT17b
CAAA011473 32.1	9.573605309667 38e-99	0.576109797842531	0.791	0.629	1.79964632611127 e-94	MAIT17b
Aqp3	1.397322943289 39e-51	0.572980640411886	0.525	0.39	2.6266876687954e -47	MAIT17b
Arpc5	2.156363057684 66e-115	0.565791577123312	0.85	0.736	4.05353127583562 e-111	MAIT17b
Dap	1.144791970735 04e-46	0.559760127219781	0.565	0.449	2.15197994658774 e-42	MAIT17b
Gpx1	3.905337865058 39e-78	0.558228780016362	0.911	0.822	7.34125411873677 e-74	MAIT17b
Pkp3	1.074067798870 45e-58	0.548094179923545	0.622	0.484	2.01903264831667 e-54	MAIT17b

Pomp	1.38342327561024e-65	0.547980969966184	0.658	0.523	2.60055907349213e-61	MAIT17b
Prr13	3.41285099506095e-118	0.547509060206202	0.89	0.77	6.41547730051557e-114	MAIT17b
Sh3bgrl3	1.97734121568565e-244	0.540035269330231	0.99	0.949	3.71700601724588e-240	MAIT17b
Psmd8	1.38498515209345e-49	0.538031732898279	0.577	0.445	2.60349508890527e-45	MAIT17b
Srgn	1.00708345613971e-139	0.537727157077793	0.989	0.95	1.89311548085143e-135	MAIT17b
Serpinb1a	3.97158773790624e-46	0.537655432544718	0.683	0.569	7.46579062971615e-42	MAIT17b
Tagln2	1.35828239031225e-113	0.532496283273601	0.961	0.912	2.55329923730944e-109	MAIT17b
Gnai2	2.28874486811135e-161	0.529324708403802	0.95	0.871	4.30238260307571e-157	MAIT17b
1810037I17Rik	2.15868549890306e-59	0.520106006926579	0.641	0.503	4.05789700083797e-55	MAIT17b
Lat	8.28781248154738e-144	0.518898997675971	0.96	0.89	1.55794299028128e-139	MAIT17b
Pkm	7.04894522611316e-117	0.506414854788566	0.913	0.811	1.32506072360475e-112	MAIT17b
Arpc4	8.25414744766717e-90	0.505091079790139	0.831	0.707	1.55161463721248e-85	MAIT17b
Sh2d2a	1.73748412410646e-40	0.500307184607759	0.637	0.532	3.26612265649531e-36	MAIT17b
Ppdpf	2.69732580628353e-41	0.496192177511991	0.595	0.486	5.07043305065178e-37	MAIT17b
Capzb	2.17321065382919e-111	0.494625438067162	0.895	0.796	4.08520138706811e-107	MAIT17b
Itm2b	5.23100339330227e-224	0.492598821438598	0.996	0.974	9.8332401787296e-220	MAIT17b
Cnn2	1.05436703207997e-107	0.489144199803677	0.916	0.836	1.98199914690392e-103	MAIT17b
Sqstm1	4.68298002349968e-35	0.489005753164494	0.681	0.602	8.80306584817469e-31	MAIT17b
Myl6	7.50970202922436e-178	0.486266040527944	0.985	0.931	1.41167378745359e-173	MAIT17b
Aprt	5.67705521251688e-36	0.477339682437029	0.549	0.446	1.06717283884892e-31	MAIT17b
Slc1a5	2.52623229084211e-53	0.477103461048214	0.633	0.498	4.748811460325e-49	MAIT17b
Cd52	4.24645420978487e-167	0.476689881464903	0.991	0.962	7.9824846235536e-163	MAIT17b
Pfn1	1.58735567553356e-215	0.474227350165161	1	0.976	2.98391119886798e-211	MAIT17b
Cox17	1.09317332391179e-37	0.473809728270947	0.563	0.452	2.05494721428939e-33	MAIT17b
Manf	4.21728647330191e-34	0.473213072705941	0.591	0.494	7.92765511251293e-30	MAIT17b
Bax	7.87017021861291e-41	0.461154328826954	0.615	0.506	1.47943459769485e-36	MAIT17b
Wdr1	1.57107870814982e-48	0.459210386468 4	0.677	0.567	2.95331375558003e-44	MAIT17b

Calm1	1.428217708927 74e-147	0.457723452565955	0.984	0.931	2.68476364924236 e-143	MAIT17b
Edf1	1.053695657516 22e-70	0.455818165071076	0.818	0.706	1.98073709699899 e-66	MAIT17b
Cotl1	9.196673600759 78e-58	0.452365839225046	0.844	0.761	1.72879070347082 e-53	MAIT17b
Abracl	8.424631475946 07e-41	0.444952452134 64	0.615	0.51	1.58366222484834 e-36	MAIT17b
Tspo	1.433800938827 77e-102	0.443740100308561	0.932	0.846	2.69525900480845 e-98	MAIT17b
Ccdc12	2.115042825767 3e-35	0.442265477464823	0.561	0.459	3.97585750387737 e-31	MAIT17b
Uqcrfs1	7.666831300272 87e-32	0.442159596959952	0.564	0.468	1.44121094782529 e-27	MAIT17b
Prelid1	1.205988573641 08e-54	0.441409313586302	0.733	0.616	2.2670173207305e -50	MAIT17b
Glud1	4.253497417113 76e-38	0.441122402400559	0.574	0.466	7.99572444469045 e-34	MAIT17b
Ostc	3.706067817454 28e-32	0.441036691333625	0.532	0.43	6.96666628325055 e-28	MAIT17b
Csnk2b	1.020937328227 98e-51	0.435085645949384	0.744	0.637	1.91915798960296 e-47	MAIT17b
Ndufb7	6.119380612508 84e-43	0.434919422933422	0.67	0.562	1.15032116753941 e-38	MAIT17b
Atox1	2.575526767008 1e-38	0.434169740776612	0.6	0.498	4.84147521662182 e-34	MAIT17b
Tnfrsf25	3.141568955917 7e-27	0.432659316834651	0.502	0.404	5.9055213233341e -23	MAIT17b
Smox	5.574073179475 37e-52	0.430110378366776	0.745	0.61	1.04781427627778 e-47	MAIT17b
Rexo2	3.445529503196 08e-70	0.428492588001269	0.832	0.701	6.476906360108e-66	MAIT17b
Krtcap2	8.450900338848 6e-61	0.428381573716844	0.808	0.698	1.58860024569676 e-56	MAIT17b
Rac1	6.644825979626 5e-53	0.426413416297664	0.739	0.636	1.24909438765019 e-48	MAIT17b
Ppib	8.683797993860 04e-90	0.426107728847117	0.911	0.81	1.63238034688581 e-85	MAIT17b
Ubald2	2.878618822448 06e-17	0.424631852476027	0.574	0.517	5.41122766243786 e-13	MAIT17b
Ywhae	6.188216857832 78e-30	0.424328707521608	0.526	0.424	1.16326100493541 e-25	MAIT17b
sept-11	1.170145539041 51e-55	0.423342924980487	0.67	0.525	2.19963958429022 e-51	MAIT17b
Cdc42	2.188425903355 13e-117	0.420304462767334	0.957	0.902	4.11380301312697 e-113	MAIT17b
Zfp706	4.226922145398 75e-26	0.418832123284 39	0.538	0.453	7.94576824892058 e-22	MAIT17b
Cox5a	1.509432897321 99e-75	0.417898681076 58	0.859	0.759	2.83743196038587 e-71	MAIT17b
Tmed2	6.667724145252 96e-46	0.416564143078076	0.717	0.606	1.25339878482465 e-41	MAIT17b
Serf2	1.092476395561 52e-146	0.415578763950424	0.987	0.932	2.05363712837654 e-142	MAIT17b

Snrpd3	2.284001255435 68e-40	0.414526026233918	0.679	0.572	4.29346555996799 e-36	MAIT17b
Calm3	8.374027190273 18e-38	0.413257728161 54	0.62	0.508	1.57414963122755 e-33	MAIT17b
Tgfb1	4.606842688440 2e-33	0.412154890215113	0.654	0.561	8.6599428857299e -29	MAIT17b
Rnh1	3.183585740898 69e-27	0.402499345896501	0.518	0.425	5.98450447574136 e-23	MAIT17b
Dynlrb1	6.710580481485 37e-29	0.402484170199985	0.545	0.445	1.26145491890962 e-24	MAIT17b
Tmem258	3.882494945522 17e-37	0.401994322746934	0.643	0.55	7.29831399859257 e-33	MAIT17b
Arpc1b	1.688394375662 88e-100	0.401684888556492	0.942	0.877	3.17384374737108 e-96	MAIT17b
Selenow	3.246661270930 26e-64	0.398748054821583	0.83	0.696	6.1030738570947e -60	MAIT17b
Gnb2	4.796905845211 25e-66	0.395935912974998	0.856	0.77	9.01722360782811 e-62	MAIT17b
Comt	1.372576520439 14e-32	0.394994732799773	0.586	0.48	2.5801693431215e -28	MAIT17b
Id2	2.253200311902 98e-43	0.390473020901282	0.813	0.721	4.23556594631522 e-39	MAIT17b
Ybx1	2.451780451270 15e-71	0.381030766867768	0.909	0.826	4.60885689229762 e-67	MAIT17b
Spcs1	5.308874024971 17e-34	0.378109732188519	0.685	0.592	9.97962139214081 e-30	MAIT17b
Ppp1ca	3.857570683039 54e-69	0.376744309480246	0.896	0.817	7.25146136997772 e-65	MAIT17b
Actr3	6.008211204123 16e-72	0.376304786406173	0.906	0.839	1.12942354215107 e-67	MAIT17b
Sdhb	1.028526697015 28e-26	0.375680597486087	0.554	0.461	1.93342448504932 e-22	MAIT17b
Nme2	4.582050522702 38e-82	0.373804350423751	0.945	0.849	8.61333857257594 e-78	MAIT17b
Nfkbia	1.185524823591 2e-36	0.372483931373359	0.9	0.867	2.22854956338674 e-32	MAIT17b
Mrpl57	5.618435293353 4e-21	0.371033377287192	0.502	0.422	1.05615346644457 e-16	MAIT17b
Cox5b	3.456916053685 63e-50	0.370015367200351	0.806	0.704	6.49831079771824 e-46	MAIT17b
Cfl1	2.078580627919 17e-123	0.369864944191224	0.99	0.958	3.90731586436245 e-119	MAIT17b
Rpl36al	4.483948781666 5e-72	0.367484156573327	0.923	0.851	8.4289269197767e -68	MAIT17b
Smdt1	3.494696365170 06e-28	0.366890266507188	0.646	0.565	6.56933022724667 e-24	MAIT17b
Atp5l	9.520387409129 64e-51	0.365053932074 55	0.835	0.737	1.78964242516819 e-46	MAIT17b
Aldoa	6.670367161180 53e-70	0.362615704234967	0.923	0.854	1.25389561895872 e-65	MAIT17b
Ap2s1	3.391400819851 84e-22	0.361190548962351	0.514	0.433	6.3751552611575e -18	MAIT17b
Tprgl	9.571733714442 68e-27	0.360208294196829	0.61	0.522	1.79929450364094 e-22	MAIT17b

Anxa6	6.89399503570905e-47	0.356981444136025	0.789	0.693	1.29593318681259e-42	MAIT17b
Taf10	3.68360177359127e-33	0.349607306337699	0.717	0.632	6.92443461399687e-29	MAIT17b
Smco4	8.87222668254941e-24	0.349063105598642	0.57	0.479	1.66780117178564e-19	MAIT17b
Jaml	3.44936064119148e-23	0.347464910907257	0.526	0.437	6.48410813331174e-19	MAIT17b
Cyth4	1.4471241845218e-26	0.347396197803501	0.603	0.511	2.72030404206408e-22	MAIT17b
Txnip	1.01064114373929e-228	1.26816820335577	0.581	0.282	1.89980322200112e-224	MAIT17c
AI467606	4.81311767466648e-146	1.0164099814898	0.541	0.302	9.04769860483804e-142	MAIT17c
Ckb	1.56056151299341e-178	0.832975016720326	0.801	0.577	2.93354353212502e-174	MAIT17c
Fos	4.80984899581979e-48	0.743358888598866	0.736	0.684	9.04155414234205e-44	MAIT17c
Gimap1	1.09840408624416e-73	0.648731430120037	0.596	0.441	2.06478000132177e-69	MAIT17c
Mir142hg	2.31818623500082e-52	0.640809307148174	0.567	0.444	4.35772648455455e-48	MAIT17c
Lmo4	6.91130177620872e-171	0.639398820009805	0.905	0.691	1.29918650789171e-166	MAIT17c
Ramp1	2.60436235590796e-155	0.628105405640559	0.929	0.787	4.89568035663579e-151	MAIT17c
Gclc	8.95807779222827e-74	0.615863217596373	0.618	0.459	1.68393946338307e-69	MAIT17c
Id2	1.00414583452347e-138	0.602767576575531	0.88	0.703	1.88759333973721e-134	MAIT17c
Grcc10	8.90718230679344e-107	0.579045706170882	0.844	0.719	1.67437213003103e-102	MAIT17c
Dnajc3	4.53264725260271e-46	0.543967018689 1	0.565	0.456	8.52047030544257e-42	MAIT17c
Sptssa	2.94661797676521e-99	0.526627589541933	0.839	0.696	5.53905247272324e-95	MAIT17c
Lamtor2	1.91116183767501e-40	0.505297702874171	0.58	0.483	3.59260202246148e-36	MAIT17c
Skp1a	2.77286490423058e-42	0.494866391958287	0.596	0.5	5.21243144697264e-38	MAIT17c
Jun	8.17935376933187e-17	0.491345835041592	0.561	0.514	1.53755492155901e-12	MAIT17c
Ndufv3	3.92073701968284e-51	0.475704183105545	0.696	0.599	7.37020144959981e-47	MAIT17c
Selenop	5.01254237641383e-49	0.466344154610 78	0.751	0.658	9.42257715918272e-45	MAIT17c
Nop10	1.28080052455501e-48	0.450464402902427	0.686	0.579	2.40764882605851e-44	MAIT17c
H2-Ke6	4.12125409995623e-25	0.449697432105816	0.502	0.423	7.74713345709773e-21	MAIT17c
Gstp1	6.86518236754313e-45	0.448263711729774	0.687	0.583	1.29051698145076e-40	MAIT17c
Uqcr11	5.44070944422793e-27	0.439864300262384	0.517	0.434	1.02274456132597e-22	MAIT17c

Ucp2	1.26471235037222e-111	0.428768654258648	0.963	0.917	2.3774062762297e-107	MAIT17c
Evl	2.43691008461133e-33	0.426694512345777	0.586	0.489	4.58090357705239e-29	MAIT17c
Ly6g5b	5.38552320273549e-29	0.425173533617711	0.547	0.458	1.01237065165022e-24	MAIT17c
Ccr6	4.43827809035943e-24	0.421377807782669	0.517	0.444	8.34307515425766e-20	MAIT17c
Tmem176b	3.33336896934344e-82	0.420019044199941	0.928	0.827	6.26606698857181e-78	MAIT17c
Ltb4r1	1.18900125986925e-43	0.417827742397513	0.711	0.603	2.23508456830222e-39	MAIT17c
Ndufb10	2.04219396517783e-27	0.415521803666881	0.58	0.505	3.83891621574128e-23	MAIT17c
Nt5c	1.25865812230934e-27	0.409310296809102	0.578	0.501	2.3660255383171e-23	MAIT17c
Vamp8	3.99785558549702e-24	0.406007334196327	0.521	0.449	7.5151689296173e-20	MAIT17c
Tmem59	8.32160989008683e-39	0.402610975254209	0.686	0.6	1.56429622713852e-34	MAIT17c
Vsir	5.52204273438616e-31	0.401949706237239	0.524	0.427	1.03803359320991e-26	MAIT17c
Il27ra	6.95050918394672e-39	0.393210535177831	0.655	0.559	1.3065567163983e-34	MAIT17c
Creb1	2.16434943495661e-19	0.392279913687175	0.575	0.522	4.06854406783143e-15	MAIT17c
H2afj	1.75525542066882e-44	0.390817147178779	0.766	0.667	3.29952913977325e-40	MAIT17c
St3gal6	1.57490518495427e-28	0.390573952675588	0.585	0.501	2.96050676667703e-24	MAIT17c
Gpsm3	1.42377652991593e-44	0.388233032588233	0.748	0.664	2.67641512093597e-40	MAIT17c
Maz	2.06020321812427e-31	0.387628172851327	0.629	0.544	3.87277000943e-27	MAIT17c
Arf5	1.50473840433651e-69	0.386310539756387	0.892	0.824	2.82860725247176e-65	MAIT17c
Rnasek	1.44337439998229e-38	0.385319959544722	0.699	0.614	2.71325519708672e-34	MAIT17c
Cdk2ap2	2.77065989274517e-49	0.383490117687636	0.845	0.76	5.20828646638237e-45	MAIT17c
Rara	8.51587289012265e-23	0.381941867140872	0.51	0.436	1.60081378588526e-18	MAIT17c
Ypel3	2.64580091105479e-29	0.381750375436483	0.666	0.588	4.97357655260079e-25	MAIT17c
Tbc1d10c	1.18109306635933e-39	0.375896098301362	0.698	0.619	2.22021874614227e-35	MAIT17c
Ndufa2	1.24610960454846e-23	0.375413094179159	0.624	0.569	2.3424368346302e-19	MAIT17c
Ndufa3	1.49916180507309e-26	0.371465813645971	0.609	0.542	2.8181243611764e-22	MAIT17c
Ech1	6.05478278988263e-22	0.371104241508467	0.537	0.462	1.13817806884214e-17	MAIT17c
Smpdl3a	1.53792462861962e-36	0.369434430432082	0.698	0.606	2.89099071687917e-32	MAIT17c

Cd3d	1.7392842641629e-77	0.368403923577744	0.946	0.884	3.26950655977342e-73	MAIT17c
Gm40271	1.13370939907173e-20	0.368093180941387	0.521	0.451	2.13114692837504e-16	MAIT17c
Rnf166	4.36290837394746e-21	0.365571396918363	0.556	0.492	8.20139516134643e-17	MAIT17c
Psenen	2.72303764608529e-32	0.363075621917691	0.725	0.651	5.11876616711113e-28	MAIT17c
Pfdn5	2.30429244888318e-55	0.361010244396121	0.879	0.797	4.3316089454106e-51	MAIT17c
Drap1	6.63001994580301e-23	0.359731516078668	0.636	0.582	1.24631114941205e-18	MAIT17c
Abhd17a	4.95635239436968e-19	0.357214408073526	0.526	0.466	9.31695123093613e-15	MAIT17c
Med28	2.41909099248388e-20	0.353559320784361	0.549	0.488	4.54740724767119e-16	MAIT17c
1810058I24Rik	1.08534643141469e-29	0.353233346362089	0.694	0.619	2.04023422177333e-25	MAIT17c
Fkbp3	2.34063676748275e-24	0.349797846154338	0.633	0.567	4.39992899551408e-20	MAIT17c
Trmt112	1.39018932687712e-26	0.349579859441402	0.678	0.606	2.6132778966636e-22	MAIT17c
Psap	3.08271134700859e-70	0.347757196960767	0.876	0.795	5.79488079010675e-66	MAIT17c
Limd2	2.55483887344719e-56	0.346869319108234	0.896	0.841	4.80258611430602e-52	MAIT17c
Apbb1ip	9.38225457654093e-42	0.346722904449422	0.785	0.721	1.76367621529816e-37	MAIT17c
Rabac1	2.02278857410991e-34	0.346336125190 32	0.764	0.693	3.80243796161181e-30	MAIT17c
Rps11	1.40909552689719e-165	0.346267098420356	0.999	0.974	2.64881777146135e-161	MAIT17c
Tomm7	3.45293173524031e-27	0.345623925348122	0.659	0.583	6.49082107590473e-23	MAIT17c
Ptpn18	6.41986551742836e-41	0.338292977117972	0.838	0.765	1.20680631996618e-36	MAIT17c
Tecr	1.75608375811948e-24	0.338169185322203	0.657	0.592	3.301086248513e-20	MAIT17c
Hspe1	3.05720296004835e-20	0.336528536751873	0.553	0.483	5.74693012429888e-16	MAIT17c
Tmem176a	2.15316689655486e-52	0.336169552665294	0.883	0.795	4.04752313214382e-48	MAIT17c
Tle5	1.99063007314781e-71	0.332915838672625	0.939	0.893	3.74198641150326e-67	MAIT17c
Rps24	3.71442264968916e-169	0.328180914195818	1	0.976	6.98237169688568e-165	MAIT17c
Gabarapl2	6.0029157068221e-23	0.325454477691147	0.673	0.623	1.12842809456842e-18	MAIT17c
Cuta	9.04465590933039e-14	0.325230600145127	0.522	0.481	1.70021441783593e-09	MAIT17c
Park7	4.01328949258401e-33	0.320696143764936	0.758	0.686	7.54418158815942e-29	MAIT17c
Ppp1r18	9.09393045774278e-36	0.316590286133711	0.774	0.695	1.70947704744649e-31	MAIT17c

Ly6e	1.09170521367221e-116	0.316371172825291	0.998	0.983	2.05218746066102e-112	MAIT17c
Cd3g	6.42845299469245e-81	0.314624050607927	0.98	0.948	1.20842059394229e-76	MAIT17c
Scand1	1.33222801970464e-23	0.313899936600774	0.685	0.626	2.50432223144078e-19	MAIT17c
Ndufb11	7.46570647380845e-27	0.311798498016142	0.725	0.667	1.40340350294651e-22	MAIT17c
Srpk1	1.83565302526358e-14	0.310862669584743	0.532	0.481	3.45066055689048e-10	MAIT17c
Nedd8	3.55847196346486e-24	0.310524961329112	0.682	0.619	6.68921559692125e-20	MAIT17c
Rpl36a	1.98207458947331e-61	0.308486581735584	0.932	0.865	3.72590381329154e-57	MAIT17c
Ndufb9	4.45985465664156e-14	0.307075564604844	0.554	0.509	8.3836347835548e-10	MAIT17c
Ltb	3.94160640373443e-35	0.303535976047028	0.89	0.819	7.40943171773999e-31	MAIT17c
Ube2v1	4.27113197539783e-14	0.301392277766932	0.526	0.48	8.02887388735284e-10	MAIT17c
Rpl39	1.43363430417344e-88	0.300626785134953	0.993	0.935	2.69494576498522e-84	MAIT17c
Cd3e	1.80523164554026e-89	0.299396649430 72	1	1	3.39347444728658e-85	MAIT17c
Atp5h	5.43043552543381e-40	0.296131654773549	0.894	0.838	1.02081327007105e-35	MAIT17c
Gabarap	1.45000939883662e-27	0.295926814983632	0.732	0.662	2.72572766793307e-23	MAIT17c
Atp5g2	4.20587739520166e-38	0.295918975697 35	0.876	0.809	7.90620832750009e-34	MAIT17c
Ppdpf	4.85800106854422e-15	0.295902910307367	0.553	0.501	9.13207040864943e-11	MAIT17c
Fis1	2.33545924668685e-25	0.295227971119509	0.698	0.634	4.39019629192195e-21	MAIT17c
Anp32b	8.31716380384689e-23	0.295163009209 02	0.703	0.635	1.56346045184714e-18	MAIT17c
Atp5j2	1.58376593264122e-27	0.292284111527676	0.806	0.741	2.97716320017897e-23	MAIT17c
Atp6v1g1	6.53132112142648e-12	0.291769661240981	0.509	0.469	1.22775774440575e-07	MAIT17c
Timm13	5.78131817892135e-16	0.291599400301064	0.573	0.518	1.08677219127363e-11	MAIT17c
Ndufa13	1.29129462038641e-33	0.291392991051237	0.817	0.763	2.42737562740237e-29	MAIT17c
Rnf187	1.05385331978148e-15	0.290113170502338	0.595	0.555	1.98103347052524e-11	MAIT17c
Rinl	1.32844253847381e-32	0.289541632703947	0.722	0.638	2.49720628382308e-28	MAIT17c
Tmsb10	6.52506622084227e-104	0.286914244683 41	0.999	0.988	1.22658194819393e-99	MAIT17c
Rpl14	2.86812128296078e-74	0.286848108977405	0.987	0.932	5.39149438770968e-70	MAIT17c
Tubb5	4.30722360455998e-25	0.286190826018072	0.665	0.571	8.09671893185185e-21	MAIT17c

Atp5e	2.03396338866502e-39	0.285099936314342	0.901	0.823	3.8234443780125e-35	MAIT17c
Rps21	1.13294613863061e-90	0.284502647579738	0.993	0.958	2.12971215139783e-86	MAIT17c
Rpl35	3.28488840258877e-63	0.283042279570464	0.976	0.895	6.17493321918636e-59	MAIT17c
Rps28	8.01939165031836e-69	0.282659321721356	0.976	0.906	1.50748524242685e-64	MAIT17c
Ptprcap	1.1650272924225e-44	0.281056751032728	0.931	0.886	2.19001830429581e-40	MAIT17c
Tpst2	6.68720061328829e-18	0.280395719829956	0.639	0.587	1.25705997128593e-13	MAIT17c
Rpl22	8.27293180493132e-68	0.278471084991429	0.986	0.919	1.55514572069099e-63	MAIT17c
Rpl30	2.88335677453473e-113	0.278378090720899	0.998	0.973	5.42013406477039e-109	MAIT17c
Uqcr10	1.47573480018571e-13	0.277421112365836	0.567	0.51	2.7740862773891e-09	MAIT17c
Ost4	1.9310239521119e-22	0.277327710241741	0.734	0.673	3.62993882517995e-18	MAIT17c
Atp6v0e	1.07234747658792e-23	0.275557422851229	0.752	0.691	2.01579878648997e-19	MAIT17c
Tma7	4.2697296513687e-27	0.274635116505835	0.797	0.728	8.02623779864288e-23	MAIT17c
Cited2	7.66163385996973e-23	0.272888970739325	0.526	0.432	1.44023393299711e-18	MAIT17c
Rps16	3.68667658803438e-134	0.272532971911532	0.999	0.979	6.93021465018702e-130	MAIT17c
Ndufa7	1.35127319737 5e-17	0.271828278212813	0.685	0.634	2.54012335642553e-13	MAIT17c
Rps5	1.39163403162382e-101	0.270998864826999	0.998	0.968	2.61599365264646e-97	MAIT17c
Lypla2	7.16022439497324e-13	0.270833238402628	0.565	0.521	1.34597898176707e-08	MAIT17c
Csk	1.41466579359033e-15	0.270170647248656	0.63	0.579	2.6592887587911e-11	MAIT17c
Scp2	8.22873846551421e-15	0.269835898548187	0.611	0.569	1.54683825674736e-10	MAIT17c
Wdr83os	3.07356163064683e-13	0.269530630962302	0.578	0.534	5.77768115328991e-09	MAIT17c
Ndufs5	1.99530997664368e-12	0.265474493144792	0.572	0.533	3.75078369409478e-08	MAIT17c
Emg1	3.28723976481172e-11	0.264786846450657	0.536	0.505	6.17935330989306e-07	MAIT17c
Tcf7	1.58389201468756e-22	0.264704990098537	0.585	0.495	2.97740020920968e-18	MAIT17c
Rpl13	1.39443052210427e-129	0.264286302229 73	1	0.983	2.62125049545161e-125	MAIT17c
Rps27a	6.79208916068761e-96	0.262578573028777	0.998	0.972	1.27677692042606e-91	MAIT17c
Cox6b1	2.23037109228404e-24	0.261256301117768	0.786	0.715	4.19265157927553e-20	MAIT17c
Rpl38	3.56336257457906e-52	0.259700757596653	0.978	0.92	6.69840896769372e-48	MAIT17c

Cox7b	3.161201772586 33e-17	0.25826744854 9586	0.665	0.602	5.94242709210778 e-13	MAIT17c
Rps7	2.448498147213 18e-98	0.25610642416 7317	0.999	0.97	4.60268681713134 e-94	MAIT17c
Gng5	3.035373661156 32e-26	0.25574998337 6625	0.836	0.766	5.70589540824165 e-22	MAIT17c
Coro1b	1.702419548941 02e-10	0.25526778658 7631	0.559	0.526	3.20020826809932 e-06	MAIT17c
Cox7c	2.070709274211 58e-21	0.25206203945 353	0.8	0.748	3.89251929366293 e-17	MAIT17c
Snrnp70	4.692260907252 94e-12	0.25147073879 7055	0.553	0.517	8.82051205345408 e-08	MAIT17c
Elob	3.975274850469 71e-28	0.25110244489 5424	0.872	0.808	7.47272166391296 e-24	MAIT17c
Clic1	3.078118385217 61e-46	0.25076536640 8628	0.964	0.909	5.78624694053206 e-42	MAIT17c
Rer1	2.566374101312 1e-10	0.24944804035 064	0.536	0.501	4.82427003564648 e-06	MAIT17c
Sf3b5	4.129711085194 39e-08	0.24938276621 0131	0.52	0.494	0.00077630308979 4841	MAIT17c
Thy1	4.182677104651 55e-44	0.24655027856 4732	0.975	0.942	7.86259642132398 e-40	MAIT17c
Tmem234	1.892534805818 19e-09	0.24588290583 488	0.522	0.49	3.55758692797703 e-05	MAIT17c
Hcst	3.273375047675 97e-25	0.24429210468 4718	0.798	0.737	6.1532904146213e -21	MAIT17c
Rpl12	1.447995519606 88e-62	0.24306239845 5967	0.978	0.926	2.72194197775701 e-58	MAIT17c
Rps4x	4.748685103571 09e-90	0.24273348098 4276	0.997	0.977	8.92657825769293 e-86	MAIT17c
Rpl21	1.442496381943 43e-88	0.24239839255 8739	0.998	0.977	2.71160469877726 e-84	MAIT17c
Tagln2	3.791901397345 53e-49	0.24168028353 3393	0.964	0.912	7.12801624673013 e-45	MAIT17c
Ndufb5	2.138861228271 66e-09	0.24160241175 1965	0.518	0.487	4.02063133690507 e-05	MAIT17c
Fau	1.701834282337 87e-83	0.24102792224 3258	0.999	0.98	3.19910808393873 e-79	MAIT17c
Mdh1	8.863357346193 27e-16	0.24088313167 1283	0.638	0.589	1.66613391393741 e-11	MAIT17c
Ahnak	0	2.14131372252 327	0.943	0.76	0	MAIT17d
Antxr2	1.065028011475 4e-139	2.02815084313 707	0.544	0.284	2.00203965597146 e-135	MAIT17d
Igf1r	3.841781155110 14e-156	1.90253574302 108	0.629	0.37	7.22178021537604 e-152	MAIT17d
Sipa1l1	5.054722156232 7e-107	1.85664693332 005	0.506	0.291	9.50186670928622 e-103	MAIT17d
Lncpint	6.454013267379 11e-94	1.85062157953 639	0.515	0.312	1.21322541400192 e-89	MAIT17d
Zbtb20	1.074374770461 27e-104	1.84677696921 393	0.537	0.325	2.0196096935131e -100	MAIT17d
Myo1e	2.279910244094 29e-133	1.84616988249 617	0.657	0.443	4.28577527684845 e-129	MAIT17d

Man1a	6.84117546164794e-126	1.83760282495378	0.556	0.315	1.28600416328058e-121	MAIT17d
Macf1	1.57251365403958e-196	1.8366147868324	0.757	0.533	2.9560111668636e-192	MAIT17d
Dennd4c	2.79974516767164e-107	1.81368333827232	0.534	0.318	5.26296096618915e-103	MAIT17d
Slc9a9	1.18137279612708e-185	1.7990300745619	0.738	0.492	2.22074458215968e-181	MAIT17d
Lnpep	5.14847813462238e-108	1.78894835839128	0.555	0.345	9.67810919746316e-104	MAIT17d
Zeb1	1.44957355563245e-138	1.78083947825171	0.658	0.44	2.72490836987787e-134	MAIT17d
Mgat5	1.16368649985233e-160	1.75938816703567	0.697	0.482	2.18749788242241e-156	MAIT17d
4932438A13Rik	3.80743285272876e-107	1.75292009274118	0.562	0.356	7.15721227655952e-103	MAIT17d
Aak1	6.40123357015214e-111	1.74789242075747	0.562	0.351	1.2033038865172e-106	MAIT17d
Tex2	1.14002732880488e-156	1.74600384782355	0.676	0.437	2.14302337268741e-152	MAIT17d
Rps6ka3	1.93264585624844e-108	1.73544956089446	0.558	0.346	3.63298768057581e-104	MAIT17d
Itpkb	1.87697704150987e-142	1.72591696461261	0.65	0.42	3.52834144263025e-138	MAIT17d
St6galnac3	3.31507414023779e-156	1.6921133964874	0.767	0.585	6.23167636881901e-152	MAIT17d
Pde3b	1.26064461282404e-99	1.68688278258533	0.584	0.395	2.36975974318663e-95	MAIT17d
Tnfrsf1b	3.27718464424601e-87	1.68525136601402	0.511	0.32	6.16045169425366e-83	MAIT17d
Hivep2	9.19296040542504e-129	1.66312896572722	0.64	0.427	1.7280926970118e-124	MAIT17d
Rab8b	3.15347089153373e-116	1.64609993382353	0.635	0.437	5.92789458190511e-112	MAIT17d
Fryl	6.47828042817168e-130	1.62811251986357	0.683	0.507	1.21778715488771e-125	MAIT17d
Tnik	9.44807002390026e-68	1.62630668665901	0.508	0.361	1.77604820309277e-63	MAIT17d
Il23r	3.72746455698833e-143	1.61525110063672	0.725	0.53	7.00688787422666e-139	MAIT17d
Zbtb16	3.34870153299058e-213	1.61237157735384	0.813	0.612	6.29488914171568e-209	MAIT17d
Itpr2	2.39023332126441e-111	1.60119806005986	0.622	0.422	4.49316059731285e-107	MAIT17d
Il1r1	1.06646152901469e-69	1.58851454392497	0.53	0.374	2.00473438224181e-65	MAIT17d
Grap2	2.09246647740364e-162	1.58595339054982	0.77	0.593	3.93341848422337e-158	MAIT17d
Sik1	5.65448452276705e-86	1.57848286159698	0.541	0.365	1.06293000058975e-81	MAIT17d
Fgl2	4.37156610832726e-61	1.57361636247041	0.521	0.374	8.21766997043357e-57	MAIT17d
Sntb1	1.66400600884355e-71	1.56160068046818	0.528	0.37	3.1279984954241e-67	MAIT17d

Il18r1	1.23279927995832e-225	1.55854843636878	0.858	0.676	2.31741608646566e-221	MAIT17d
Nr3c1	2.19188648315169e-171	1.55419547699398	0.783	0.625	4.12030821102854e-167	MAIT17d
Ankrd44	1.15795703857311e-132	1.53381572470317	0.711	0.545	2.17672764110973e-128	MAIT17d
Cd164	8.85584686375305e-129	1.52282943089627	0.715	0.56	1.6647220934483e-124	MAIT17d
Arih1	1.51940527645544e-68	1.51991890841291	0.523	0.371	2.85617803868093e-64	MAIT17d
Rasgrp1	1.72424350065591e-131	1.51870228562206	0.675	0.478	3.24123293253297e-127	MAIT17d
Camk4	6.013644817821e-210	1.50377270299825	0.851	0.717	1.13044495285399e-205	MAIT17d
Utrn	5.48566515948092e-73	1.5025480152452	0.561	0.418	1.03119533667922e-68	MAIT17d
Runx1	7.98009913237708e-143	1.4844436870342	0.771	0.617	1.50009903490424e-138	MAIT17d
Arhgap15	4.81132753210809e-187	1.47846333773648	0.848	0.702	9.04433349485678e-183	MAIT17d
Aff4	4.56158833529482e-88	1.47756035386625	0.584	0.422	8.5748737526872e-84	MAIT17d
Ero1l	5.44345676278651e-110	1.47526359355507	0.658	0.477	1.02326100226861e-105	MAIT17d
F2r	3.70220431452003e-81	1.47234021437165	0.572	0.405	6.95940367043475e-77	MAIT17d
Tmem64	1.65259357259102e-201	1.45183378361255	0.834	0.661	3.1065453977566e-197	MAIT17d
Fam129a	4.59545440856154e-92	1.43383770210575	0.622	0.465	8.63853519721399e-88	MAIT17d
Ikzf1	4.34651949332432e-103	1.43259827195469	0.629	0.439	8.17058734355106e-99	MAIT17d
Itk	2.26404487188102e-203	1.43038519825854	0.889	0.782	4.25595155016194e-199	MAIT17d
Elmo1	2.27350262947366e-87	1.42940804243482	0.632	0.494	4.27373024288459e-83	MAIT17d
Dennd4a	7.44294170339514e-102	1.42012091806094	0.706	0.563	1.39912418140422e-97	MAIT17d
Rabgap1l	5.80194035052062e-86	1.4123438157383	0.658	0.526	1.09064874709087e-81	MAIT17d
AU020206	6.79457911945963e-83	1.41104226437936	0.579	0.406	1.27724498287602e-78	MAIT17d
Flna	3.55959769365642e-98	1.40783420699301	0.629	0.456	6.69133174453534e-94	MAIT17d
Rora	9.17855352218738e-230	1.40399231087405	0.913	0.808	1.72538449110078e-225	MAIT17d
Tnrc6b	3.33004158390065e-62	1.4031903184797	0.519	0.375	6.25981216941645e-58	MAIT17d
Ccr2	3.00134620209692e-168	1.39333050365924	0.813	0.663	5.6419305907018e-164	MAIT17d
Uhrf2	4.73901397663246e-46	1.38758320796754	0.521	0.405	8.9083984732737e-42	MAIT17d
Prex1	4.46357161202591e-62	1.38414947695767	0.501	0.357	8.3906219162863e-58	MAIT17d

Itgal	9.542966163857 05e-97	1.38314664614 324	0.638	0.484	1.79388677948185 e-92	MAIT17d
Actr2	2.568198893133 29e-131	1.38080540969 883	0.715	0.576	4.82770027931197 e-127	MAIT17d
Tnks2	4.492796837131 41e-64	1.37408628217 723	0.533	0.391	8.44555949443963 e-60	MAIT17d
Malat1	0	1.37231988700 794	0.999	0.996	0	MAIT17d
Birc6	8.918579809103 47e-63	1.37035065831 961	0.571	0.456	1.67651463251527 e-58	MAIT17d
Mbnl1	7.497044857268 55e-199	1.37002496799 748	0.852	0.738	1.40929449226934 e-194	MAIT17d
Fnbp1	5.230063308582 03e-129	1.36985832505 194	0.755	0.633	9.8314730074725e -125	MAIT17d
Dock10	1.001003485370 06e-187	1.36940178693 375	0.853	0.726	1.88168635179864 e-183	MAIT17d
Inpp5d	2.032096677792 33e-68	1.35759745880 427	0.558	0.413	3.81993533491402 e-64	MAIT17d
Eprs	1.125480871454 12e-43	1.35366387517 108	0.542	0.458	2.11567894215946 e-39	MAIT17d
Atp2b1	3.634294711327 83e-138	1.35344978374 945	0.813	0.698	6.83174719835405 e-134	MAIT17d
Cd226	7.471813291353 e-70	1.35280740084 061	0.612	0.492	1.40455146250854 e-65	MAIT17d
Akap13	1.859250455825 52e-162	1.34886049041 752	0.814	0.673	3.49501900686082 e-158	MAIT17d
Cd44	9.338645294608 88e-138	1.34628021070 989	0.774	0.644	1.75547854248058 e-133	MAIT17d
Cd96	2.525325391087 97e-66	1.34442733928 833	0.563	0.423	4.74710667016716 e-62	MAIT17d
Slco3a1	8.232009990942 21e-60	1.32935336778 528	0.558	0.434	1.54745323809732 e-55	MAIT17d
Mycbp2	6.970763680941 56e-79	1.32792301173 264	0.65	0.541	1.3103641567434e -74	MAIT17d
Irak2	1.725253211554 49e-60	1.32666084268 77	0.559	0.43	3.24313098708014 e-56	MAIT17d
Iqgap2	3.156934321046 01e-48	1.32614105644 501	0.53	0.429	5.93440513670229 e-44	MAIT17d
Icos	1.603386925649 72e-274	1.31299628323 116	0.948	0.878	3.01404674283634 e-270	MAIT17d
Gpr132	3.274725908142 1e-137	1.31238597960 069	0.803	0.703	6.15582976212552 e-133	MAIT17d
Ssh2	6.630689924851 45e-60	1.30971906370 963	0.562	0.427	1.24643709207358 e-55	MAIT17d
Ppp1r16b	2.158048039836 36e-51	1.30045545313 725	0.513	0.394	4.05669870528438 e-47	MAIT17d
Diaph1	2.103431185386 23e-96	1.28901850406 374	0.686	0.564	3.95402994228903 e-92	MAIT17d
Dock2	6.030119594553 86e-169	1.28748437992 827	0.92	0.883	1.13354188138424 e-164	MAIT17d
Rap1gds1	1.260957411513 89e-46	1.28535502806 627	0.51	0.4	2.37034774216381 e-42	MAIT17d
Clcn3	2.754205682640 51e-52	1.27568827837 179	0.559	0.455	5.17735584222763 e-48	MAIT17d

Tnfaip3	1.52874016943744e-142	1.27322072034489	0.86	0.802	2.8737257705085e-138	MAIT17d
Iqgap1	4.03480424317531e-111	1.27254784472842	0.75	0.646	7.58462501632096e-107	MAIT17d
Dock8	1.86723698417281e-67	1.2655565635426	0.578	0.45	3.51003208284805e-63	MAIT17d
Stk4	1.57074225016074e-108	1.2641431216657	0.734	0.629	2.95268128185215e-104	MAIT17d
Gm26740	1.42303703790978e-69	1.26190850318874	0.644	0.539	2.67502502386281e-65	MAIT17d
Slc38a1	1.63863514217911e-53	1.26068352175289	0.563	0.466	3.08030634026827e-49	MAIT17d
Ppp3ca	3.58881015896662e-50	1.25799111063653	0.529	0.423	6.74624533682545e-46	MAIT17d
Stk10	3.86664253058045e-81	1.25076240728284	0.612	0.463	7.26851462898513e-77	MAIT17d
Ptprc	2.18886733560376e-244	1.24457551938955	0.944	0.863	4.11463281746795e-240	MAIT17d
Tut4	1.16363870397232e-76	1.23503384346905	0.633	0.51	2.18740803572716e-72	MAIT17d
Cd28	2.9520429988626e-44	1.23416348430852	0.509	0.394	5.54925042926191e-40	MAIT17d
Nfatc3	7.13886593594098e-55	1.23161613684984	0.551	0.433	1.34196401863819e-50	MAIT17d
Aebp2	1.56188381837504e-70	1.2282913092088	0.598	0.471	2.93602920178141e-66	MAIT17d
Bcl11b	3.52081495379809e-46	1.22095395771564	0.509	0.401	6.61842795014965e-42	MAIT17d
Galnt2	8.68511250817705e-49	1.21829872989084	0.516	0.401	1.63262744928712e-44	MAIT17d
Cyfip2	7.37582652924969e-51	1.21592534847285	0.52	0.398	1.38650787096836e-46	MAIT17d
Cd40lg	1.59352337121072e-89	1.20765522225727	0.701	0.552	2.99550523320192e-85	MAIT17d
Ikzf3	2.46431184479757e-178	1.20410948769718	0.897	0.818	4.63241340585047e-174	MAIT17d
Nrip1	4.23298064405486e-87	1.19669164260496	0.74	0.655	7.95715701469432e-83	MAIT17d
Nfkb1	6.54946583200648e-85	1.19403393831825	0.773	0.665	1.23116858710058e-80	MAIT17d
Sh3kbp1	5.7626437772648e-82	1.19064348079638	0.679	0.581	1.08326177725024e-77	MAIT17d
Fosl2	6.66209450907433e-53	1.18291640336534	0.557	0.432	1.25234052581579e-48	MAIT17d
Nipbl	2.09186727361661e-48	1.17993770513671	0.541	0.435	3.93229210094451e-44	MAIT17d
Cd84	9.68055222458331e-47	1.17304337037658	0.541	0.447	1.81975020717717e-42	MAIT17d
Selenot	9.29174434275136e-65	1.16867740451413	0.623	0.519	1.7466621015504e-60	MAIT17d
Galnt1	7.14745315214627e-51	1.16437986019261	0.574	0.481	1.34357824354046e-46	MAIT17d
mt-Atp6	0	1.16061013386332	0.998	0.996	0	MAIT17d

Ankrd12	1.612758274189 41e-37	1.15988418063 974	0.52	0.436	3.03166300382124 e-33	MAIT17d
Il2ra	9.043890264517 42e-56	1.15649438404 744	0.592	0.449	1.70007049192398 e-51	MAIT17d
Satb1	1.163695000599 66e-39	1.15169252387 892	0.586	0.504	2.18751386212724 e-35	MAIT17d
Gclc	1.907454753346 48e-58	1.14609411283 327	0.614	0.482	3.58563344534071 e-54	MAIT17d
Luc7l2	7.001671368968 32e-54	1.14108635727 736	0.58	0.482	1.31617418393867 e-49	MAIT17d
Fli1	1.156815099586 98e-72	1.12848490120 894	0.676	0.583	2.1745810242036e -68	MAIT17d
Ppp1r12a	6.280968588665 83e-93	1.12765532296 309	0.75	0.655	1.1806964752974e -88	MAIT17d
Esyt1	1.461237457953 e-55	1.12196532068 987	0.606	0.509	2.74683417346005 e-51	MAIT17d
Gpcpd1	3.057095179028 85e-40	1.12001250998 509	0.527	0.435	5.74672751753844 e-36	MAIT17d
Ankrd11	7.702763524953 94e-98	1.11711625874 743	0.756	0.672	1.44796548742084 e-93	MAIT17d
mt-Nd1	4.685373037645 54e-249	1.11657380504 527	0.963	0.95	8.80756423616608 e-245	MAIT17d
Il7r	1.995642478429 89e-280	1.10088857940 994	0.973	0.955	3.75140873095251 e-276	MAIT17d
Ifngr1	4.695716823574 55e-111	1.09858890971 841	0.874	0.806	8.82700848495544 e-107	MAIT17d
Celf2	1.346021189800 5e-69	1.07690402531 047	0.703	0.63	2.53025063258698 e-65	MAIT17d
Slc3a2	2.953605655141 43e-47	1.07285960521 475	0.612	0.55	5.55218791053485 e-43	MAIT17d
mt-Nd2	7.239472566767 41e-191	1.06571295679 99	0.949	0.923	1.36087605310094 e-186	MAIT17d
Eif4g2	3.852479306355 26e-79	1.05996290773 996	0.711	0.642	7.24189060008662 e-75	MAIT17d
Chd4	7.295336953153 54e-33	1.05937990191 276	0.527	0.465	1.3713774404538e -28	MAIT17d
Ramp3	5.634754843385 94e-73	1.05767944076 004	0.715	0.574	1.05922121545969 e-68	MAIT17d
Psap	7.922964194360 28e-123	1.04973639416 903	0.843	0.81	1.48935880925585 e-118	MAIT17d
Prrc2c	3.734551471356 65e-86	1.04899137723 274	0.763	0.698	7.02020985585623 e-82	MAIT17d
Prkch	7.371742715304 53e-27	1.04801311290 703	0.546	0.505	1.38574019562295 e-22	MAIT17d
Serinc3	9.738341015588 88e-101	1.04606935236 763	0.792	0.736	1.8306133441104e -96	MAIT17d
mt-Nd4	4.058301293451 56e-156	1.03446072607 13	0.915	0.876	7.62879477143024 e-152	MAIT17d
Dgat1	4.867290436624 74e-18	1.02943931638 184	0.511	0.479	9.14953256276719 e-14	MAIT17d
Zc3hav1	6.789136319215 23e-63	1.02613635783 63	0.7	0.62	1.27622184528608 e-58	MAIT17d
Tln1	3.733988311566 71e-89	1.02142885255 463	0.767	0.733	7.0191512280831e -85	MAIT17d

Rock1	4.90106840483892e-48	1.01744212543143	0.612	0.551	9.21302838741619e-44	MAIT17d
Rapgef6	6.10515331801766e-55	1.01688237187267	0.661	0.587	1.14764672072096e-50	MAIT17d
Cast	1.37439616541384e-37	1.01650238701622	0.551	0.471	2.58358991174493e-33	MAIT17d
Stat4	1.06665040834955e-20	1.01288195868064	0.505	0.464	2.00508943761548e-16	MAIT17d
Ablim1	2.72597019755479e-35	1.01163107550209	0.542	0.472	5.12427877736349e-31	MAIT17d
Myh9	7.28759239571878e-119	1.01133163072349	0.834	0.789	1.36992161854722e-114	MAIT17d
Samsn1	2.79388667060271e-27	1.00920576569966	0.508	0.437	5.25194816339898e-23	MAIT17d
Clint1	1.01431495891516e-110	1.00736352075 17	0.844	0.778	1.90670925976873e-106	MAIT17d
Srm	3.03623631104766e-245	2.4690956972096	0.667	0.142	5.70751701750739e-241	MAIT17e
Apex1	5.36939737549159e-174	2.16460031321042	0.545	0.123	1.00933931864491e-169	MAIT17e
Ppa1	1.66994334973537e-211	2.13409058478513	0.673	0.16	3.13915950883255e-207	MAIT17e
Shmt2	4.07982490852477e-178	2.10258840109188	0.607	0.149	7.66925486304486e-174	MAIT17e
Dctpp1	3.89171183003806e-174	2.07127389572142	0.668	0.185	7.31563989810554e-170	MAIT17e
Pa2g4	9.74039722509164e-177	1.95524178042778	0.856	0.358	1.83099987037273e-172	MAIT17e
Mrto4	9.26900714530811e-154	1.87698965903847	0.582	0.152	1.74238796317502e-149	MAIT17e
Hspd1	4.25987750943469e-149	1.84017193881243	0.851	0.38	8.00771774223532e-145	MAIT17e
Nhp2	4.42956325980995e-164	1.81122119043181	0.753	0.251	8.32669301579074e-160	MAIT17e
Phgdh	1.62467269005192e-124	1.78187393201216	0.589	0.18	3.05405972275959e-120	MAIT17e
Tuba1b	1.02105103542643e-123	1.74338313382433	0.521	0.14	1.9193717363946e-119	MAIT17e
Phb	2.82820134169153e-145	1.70958406011314	0.758	0.272	5.31645288211174e-141	MAIT17e
Ly6a	2.25179422097 59e-61	1.64091320085959	0.514	0.23	4.2329227765905e-57	MAIT17e
C1qbp	4.87140773682837e-147	1.64011899352187	0.8	0.303	9.15727226368996e-143	MAIT17e
Gar1	2.60405788328384e-115	1.58895252392782	0.54	0.156	4.89510800899696e-111	MAIT17e
Ehd1	2.01463645395692e-112	1.58053865794171	0.582	0.186	3.78711360614822e-108	MAIT17e
Nme1	1.18847938892743e-180	1.58021260224608	0.954	0.586	2.23410355530578e-176	MAIT17e
Ranbp1	6.54071041551939e-161	1.57653761085 59	0.904	0.438	1.22952274390933e-156	MAIT17e
Tubb4b	1.54602778237073e-98	1.56423381800756	0.741	0.329	2.90622302530051e-94	MAIT17e

Eef1e1	1.52846056934093e-108	1.541749140617703	0.552	0.164	2.87320017824708e-104	MAIT17e
Nop56	4.28969019768752e-93	1.534966998968886	0.516	0.166	8.063759633613e-89	MAIT17e
Mif	1.91448067683061e-161	1.534147076049 38	0.97	0.669	3.59884077630617e-157	MAIT17e
Mybbp1a	6.12157902057679e-100	1.482311820080 18	0.609	0.219	1.15073442428803e-95	MAIT17e
Ran	1.05642462620992e-170	1.480447151516 79	0.98	0.609	1.98586701234941e-166	MAIT17e
Nop58	2.07282584651942e-106	1.479122989798 95	0.684	0.264	3.8964980262872e-102	MAIT17e
Ncl	6.00573724389928e-125	1.459128142253 21	0.946	0.654	1.12895848710819e-120	MAIT17e
Cacybp	5.35694210460942e-111	1.451563910107 33	0.717	0.277	1.00699797682448e-106	MAIT17e
Ppp1r14b	4.99401054855345e-160	1.435631501709 27	0.966	0.617	9.38774102917078e-156	MAIT17e
Sdhaf1	2.12508067977703e-94	1.426470926700 31	0.599	0.219	3.99472666184485e-90	MAIT17e
Cycs	5.20905463410256e-115	1.424781698436 22	0.807	0.381	9.79198090118599e-111	MAIT17e
Npm1	5.43136317033069e-143	1.397972538962 31	0.983	0.834	1.02098764875876e-138	MAIT17e
Mrpl12	4.44900573656285e-103	1.397448906965 94	0.677	0.246	8.36324098359085e-99	MAIT17e
Nolc1	2.35391453959733e-101	1.389092221128 02	0.663	0.247	4.424888551535e-97	MAIT17e
Eif5a	2.11800552702808e-195	1.370106300391 32	0.997	0.86	3.98142678970739e-191	MAIT17e
Fbl	4.11995804121296e-107	1.363730625309 74	0.826	0.406	7.74469712587212e-103	MAIT17e
Nutf2	1.42135466649832e-96	1.355499468136 82	0.646	0.239	2.67186250208355e-92	MAIT17e
Naga	1.31837063256299e-65	1.343524468259 08	0.508	0.202	2.47827311509191e-61	MAIT17e
AI506816	2.84436428741297e-99	1.340391685501 74	0.64	0.233	5.34683598747891e-95	MAIT17e
Snrpd1	4.56599490750981e-105	1.339353002006 68	0.785	0.344	8.58315722713694e-101	MAIT17e
Mrpl17	9.65017547036823e-81	1.338000954979 29	0.55	0.199	1.81403998491982e-76	MAIT17e
Il17a	2.11092779377786e-38	1.336273003480 3	0.503	0.258	3.96812206674363e-34	MAIT17e
Rps27l	4.09792617032655e-90	1.318128001572 87	0.745	0.344	7.70328161497985e-86	MAIT17e
Cct3	1.94980285167889e-107	1.301882252971 99	0.804	0.367	3.66523940058597e-103	MAIT17e
Impdh2	1.05739117510577e-94	1.297013414656 71	0.709	0.287	1.98768393096383e-90	MAIT17e
Tubb5	9.77347654651 23e-102	1.290051718233 31	0.89	0.579	1.83721812121338e-97	MAIT17e
Tomm5	1.02763998089887e-81	1.281995044112 23	0.684	0.294	1.93175763609369e-77	MAIT17e

Atic	1.53785724741867e-84	1.2757128151143 6	0.631	0.245	2.89086405369761e-80	MAIT17e
Rilpl2	1.25128710855201e-76	1.2697374712806 3	0.526	0.189	2.35216950665607e-72	MAIT17e
Tmem109	1.71855209965487e-71	1.2648007684764 8	0.53	0.195	3.23053423693122e-67	MAIT17e
Ddx21	8.70986133414868e-90	1.2610494589633 9	0.756	0.34	1.63727973359327e-85	MAIT17e
Snrpa1	4.00024346426198e-83	1.2592021603982	0.585	0.214	7.51965766411968e-79	MAIT17e
Sdf2l1	9.54696199677756e-79	1.2414128620568 2	0.626	0.254	1.79463791615425e-74	MAIT17e
Hspe1	1.67663513816963e-91	1.2368705107041 7	0.858	0.482	3.15173873273127e-87	MAIT17e
Fam162a	2.99701312392725e-80	1.2212614650259 4	0.609	0.233	5.63378527035844e-76	MAIT17e
Npm3	1.28296608780827e-81	1.2049800934188 8	0.728	0.33	2.41171965186199e-77	MAIT17e
Atp5g1	1.09543833865899e-118	1.2039242667625 4	0.942	0.643	2.05920498901118e-114	MAIT17e
Eif4a1	5.34006769002399e-146	1.1888651714611 3	0.983	0.766	1.00382592437071e-141	MAIT17e
Eif2s1	8.09244014805227e-85	1.1807973995304 1	0.728	0.307	1.52121689903087e-80	MAIT17e
Uchl3	9.74426982250942e-74	1.1765933537759 6	0.519	0.182	1.83172784123532e-69	MAIT17e
Rsl1d1	2.87976325931104e-77	1.1751338293025 1	0.638	0.256	5.41337897485288e-73	MAIT17e
Ebna1bp2	6.24247581124939e-74	1.1694217711598 3	0.611	0.241	1.17346060299866e-69	MAIT17e
Eif2s2	4.82825898924668e-85	1.1612636491786 8	0.812	0.406	9.0761612479859e-81	MAIT17e
Cct8	4.13246308138616e-89	1.1597005172749 3	0.839	0.448	7.7682041003897e-85	MAIT17e
Prmt1	2.9192716620722e-78	1.1530438419754 1	0.773	0.376	5.48764687036331e-74	MAIT17e
Cct5	4.59346466640669e-92	1.1524633140810 4	0.832	0.451	8.63479487991129e-88	MAIT17e
Eif3b	2.51243877592944e-72	1.1512157462149 8	0.557	0.208	4.72288241099216e-68	MAIT17e
Noc2l	2.36346308345555e-65	1.1484160796339 3	0.541	0.213	4.44283790427975e-61	MAIT17e
Nme2	5.44956480488256e-175	1.1456323094057 2	0.995	0.866	1.02440919202182e-170	MAIT17e
Tomm40	2.14469635003801e-67	1.1438980427532 3	0.557	0.215	4.03160019880145e-63	MAIT17e
Gars	5.04312162998588e-74	1.1151014385996 5	0.531	0.186	9.48006004004746e-70	MAIT17e
Stip1	2.75700011894605e-73	1.1040254519542 7	0.695	0.301	5.18260882359478e-69	MAIT17e
Snhg1	1.27451360382009e-73	1.1019605641053 7	0.721	0.32	2.395830672461e-69	MAIT17e
Tkt	6.65812394560806e-76	1.1018157460769 5	0.8	0.432	1.2515941392954e-71	MAIT17e

Hspa9	9.09941626784675e-79	1.09755297783807	0.68	0.277	1.71050827002983e-74	MAIT17e
Psme2	4.39620954534161e-95	1.0932715227455	0.971	0.742	8.26399470333317e-91	MAIT17e
Hsp90aa1	5.98647959287683e-88	1.08932830027941	0.876	0.501	1.12533843386899e-83	MAIT17e
Pdia6	9.46403056007955e-76	1.08705300368544	0.821	0.458	1.77904846468375e-71	MAIT17e
Hsp90ab1	4.8968068258314e-194	1.07783519645897	1	0.97	9.20501747119787e-190	MAIT17e
Srsf2	7.86997129663328e-82	1.0731208416741	0.856	0.469	1.47939720434112e-77	MAIT17e
Bola2	1.58479627747992e-68	1.07192818272406	0.662	0.283	2.97910004240675e-64	MAIT17e
Tufm	1.37604325733489e-61	1.07108296267802	0.555	0.224	2.58668611513812e-57	MAIT17e
Tcp1	7.60734176870977e-78	1.06646814821268	0.812	0.424	1.43002810568206e-73	MAIT17e
Manf	2.25689346279347e-72	1.06318082214363	0.871	0.501	4.24250833135917e-68	MAIT17e
Timm50	4.51454476999936e-70	1.05515128778644	0.503	0.171	8.48644125864481e-66	MAIT17e
Tmem147	3.05552280066312e-62	1.04818081027331	0.636	0.277	5.74377176068653e-58	MAIT17e
Snrpa	5.09405444151259e-60	1.04671848471194	0.604	0.26	9.57580353915537e-56	MAIT17e
Mrpl36	8.14629476342094e-64	1.04184179581801	0.609	0.257	1.53134048962787e-59	MAIT17e
Snrpf	1.77319146781103e-83	1.02292771341231	0.885	0.509	3.33324532119118e-79	MAIT17e
Uqcc2	3.16957555078641e-64	1.02216522466836	0.702	0.329	5.95816812036829e-60	MAIT17e
Cdk4	3.16695278475074e-63	1.0219715621456	0.728	0.349	5.95323784477445e-59	MAIT17e
Ddx39	1.18211868371374e-65	1.02195335914138	0.672	0.297	2.22214670164509e-61	MAIT17e
Cdv3	1.12469700587766e-56	1.02106746046436	0.629	0.285	2.11420543164883e-52	MAIT17e
Ptma	5.05182606281586e-187	1.0193159846166	1	0.96	9.49642263288125e-183	MAIT17e
Ahsa1	4.34958935666833e-59	1.00157884060809	0.646	0.293	8.17635807266507e-55	MAIT17e
Prpf19	4.77803509649816e-57	1.000004060603	0.601	0.262	8.98175037439724e-53	MAIT17e
Set	3.95568922651033e-96	0.997974780418223	0.932	0.663	7.43590460799412e-92	MAIT17e
Pgam1	7.76816545320774e-60	0.995492104772311	0.723	0.362	1.46025974189399e-55	MAIT17e
Adam8	3.00562846094543e-60	0.994163973089815	0.653	0.293	5.64998038088522e-56	MAIT17e
Hdgf	3.10795809797366e-66	0.992506385587881	0.731	0.337	5.84233963257089e-62	MAIT17e
Alyref	6.26803375312953e-66	0.991211824339619	0.787	0.411	1.17826498491329e-61	MAIT17e

Cd72	1.27009226371546e-38	0.989836563166287	0.543	0.276	2.38751943733232e-34	MAIT17e
Nop10	5.60649697010871e-75	0.982834931534496	0.902	0.59	1.05390930044103e-70	MAIT17e
Eif1ax	1.0480768142492e-59	0.980353173800877	0.626	0.273	1.97017479542564e-55	MAIT17e
Psma6	3.63607145939376e-54	0.979774610369044	0.699	0.354	6.8350871293684e-50	MAIT17e
Psmc5	2.0287404151197e-64	0.979427447001381	0.716	0.331	3.813626232342e-60	MAIT17e
Uqcrq	8.7216700662015e-92	0.978810987664055	0.949	0.688	1.63949953904456e-87	MAIT17e
Rcc2	1.22540483275981e-57	0.976753332776581	0.599	0.254	2.30351600462188e-53	MAIT17e
Ybx1	1.19824356590652e-135	0.974753432928491	0.992	0.84	2.25245825519108e-131	MAIT17e
Rpn1	8.78218776971593e-54	0.973516531839947	0.565	0.244	1.6508756569512e-49	MAIT17e
Acot7	9.95032609576425e-65	0.973485909758262	0.712	0.331	1.87046229948176e-60	MAIT17e
Psmd6	5.29544748026318e-58	0.971924314388198	0.516	0.198	9.95438217339873e-54	MAIT17e
G3bp1	1.23683588186379e-66	0.970852594188523	0.807	0.424	2.32500409072755e-62	MAIT17e
Hnrnpab	1.37096884509824e-92	0.966084530795281	0.949	0.677	2.57714723501568e-88	MAIT17e
Psmd7	1.44395530405527e-56	0.961825895030508	0.538	0.217	2.7143471805631e-52	MAIT17e
Mrpl15	2.46712001469169e-54	0.961178636388232	0.55	0.228	4.63769220361745e-50	MAIT17e
Nars	1.02614227465907e-49	0.958473453958625	0.567	0.254	1.92894224790413e-45	MAIT17e
Emc6	8.7435970867946e-60	0.957612023256246	0.685	0.314	1.64362138037565e-55	MAIT17e
Snu13	2.55213892736e-65	0.952891710313022	0.849	0.518	4.79751075565132e-61	MAIT17e
Fdx2	2.53255451215105e-50	0.939969943779771	0.508	0.209	4.76069597194154e-46	MAIT17e
Banf1	4.83892976324688e-79	0.938510749717767	0.922	0.572	9.09622016895149e-75	MAIT17e
Pdap1	3.90064571835689e-59	0.937382836068451	0.67	0.297	7.33243382136728e-55	MAIT17e
Prdx1	4.16596552917746e-79	0.934123176059477	0.92	0.634	7.83118200174779e-75	MAIT17e
Rps17	1.71511616904523e-91	0.932481912161621	0.973	0.734	3.22407537457121e-87	MAIT17e
Cct7	3.98340084469881e-61	0.928192461457581	0.809	0.475	7.48799690786482e-57	MAIT17e
U2af1	1.30806918015219e-64	0.922968694914004	0.822	0.459	2.45890844485008e-60	MAIT17e
Phb2	2.52008972146996e-53	0.918794920235379	0.736	0.392	4.73726465841923e-49	MAIT17e
Edf1	4.00096131598143e-83	0.917270829085694	0.97	0.722	7.5210070817819e-79	MAIT17e

Cct6a	2.74058095695661e-62	0.915130215539539	0.755	0.382	5.15174408288704e-58	MAIT17e
Fkbp4	2.48346176798266e-58	0.911833810748828	0.721	0.356	4.6684114314538e-54	MAIT17e
Nap1l1	7.2189601505814e-50	0.911561237382298	0.689	0.35	1.35702012910629e-45	MAIT17e
Gadd45gip1	5.05767681802453e-51	0.910899670984246	0.547	0.233	9.5074208825225e-47	MAIT17e
Timm13	1.2852684954625e-66	0.910014590115959	0.892	0.513	2.41604771777041e-62	MAIT17e
Cct2	1.32878691945057e-70	0.906030062810299	0.893	0.568	2.49785365118318e-66	MAIT17e
Calr	6.62310233800667e-54	0.904308109748823	0.812	0.496	1.24501077749849e-49	MAIT17e
Timm23	2.35269409440377e-65	0.904266258836639	0.868	0.52	4.4225943586602e-61	MAIT17e
Rnf126	1.92117087552852e-44	0.904265666659888	0.536	0.241	3.61141701181852e-40	MAIT17e
Ndufab1	3.4166818676583e-58	0.903177495927801	0.751	0.379	6.42267857482407e-54	MAIT17e
Pgk1	1.57489590347214e-61	0.902608903627 13	0.829	0.494	2.96048931934694e-57	MAIT17e
Mrpl20	4.65872859005904e-50	0.901374291095877	0.657	0.317	8.75747800359298e-46	MAIT17e
Nudc	2.25145396519036e-49	0.896923851249927	0.709	0.358	4.23228316376485e-45	MAIT17e
Psma4	7.24802824838259e-55	0.895099896380469	0.706	0.35	1.36248435013096e-50	MAIT17e
Snrpd2	1.04376735507521e-62	0.893031458715354	0.846	0.471	1.96207387407038e-58	MAIT17e
Cct4	5.47694076749907e-58	0.889557360181917	0.731	0.359	1.02955532547448e-53	MAIT17e
Atp5g3	1.33878314352443e-120	0.887939540135968	0.995	0.856	2.51664455319723e-116	MAIT17e
Hnrnpa1	5.74855013193904e-59	0.886118135322 59	0.838	0.486	1.0806124538019e-54	MAIT17e
Stoml2	1.48292024914478e-53	0.880619167951537	0.514	0.202	2.78759348434236e-49	MAIT17e
Fubp1	8.94993555535223e-56	0.878897535983734	0.668	0.312	1.68240888569511e-51	MAIT17e
Psmd12	3.84148297442148e-44	0.869991661972294	0.541	0.245	7.2212196953175e-40	MAIT17e
Anp32b	9.42283099570666e-66	0.867444920326 59	0.904	0.638	1.77130377057294e-61	MAIT17e
Canx	2.6818498099326e-64	0.866794762417613	0.843	0.457	5.0413412727113e-60	MAIT17e
Ccl5	0	8.07860926863913	0.841	0.051	0	MAIT1
Ly6c2	0	7.39911602248656	0.709	0.011	0	MAIT1
Il12rb2	0	6.87005667431362	0.546	0.008	0	MAIT1
Klrd1	0	5.68574241929 15	0.635	0.019	0	MAIT1

Gimap7	0	4.35276265913866	0.518	0.043	0	MAIT1
Gramd3	0	3.71744668567588	0.884	0.129	0	MAIT1
Fasl	0	3.58346232643212	0.563	0.083	0	MAIT1
Ms4a4b	0	3.49376441013094	0.963	0.166	0	MAIT1
Gm2682	0	3.3175998223118	0.801	0.116	0	MAIT1
Gimap4	0	3.11364615642881	0.869	0.199	0	MAIT1
Serpinb9	3.96746748269298e-158	2.95735442870267	0.524	0.144	7.45804537396626e-154	MAIT1
Dusp2	5.93306086359983e-239	2.94114231153316	0.655	0.16	1.1152967811395e-234	MAIT1
Nkg7	0	2.91972873357288	0.966	0.315	0	MAIT1
Lyst	7.2438974584595e-162	2.69848703616747	0.571	0.169	1.36170784424122e-157	MAIT1
Ctsw	5.49886776688478e-306	2.67988813570326	0.883	0.276	1.033677162819e-301	MAIT1
Bcl2	1.64301482655085e-147	2.46051988084665	0.531	0.152	3.08853927095028e-143	MAIT1
Sidt1	1.57808129594826e-134	2.35382536980759	0.509	0.151	2.96647722012354e-130	MAIT1
Epsti1	1.92337474103519e-174	2.32822930129692	0.727	0.282	3.61555983819795e-170	MAIT1
Klf2	1.13528017500248e-179	2.0961377107695	0.832	0.347	2.13409967296966e-175	MAIT1
Gimap6	2.6910915081216e-206	2.03787012134941	0.868	0.358	5.05871381696699e-202	MAIT1
Klrk1	1.86070935748297e-78	1.99914996992617	0.566	0.284	3.49776145019648e-74	MAIT1
Inpp4b	2.3934081162195e-99	1.91935508382802	0.551	0.211	4.49912857686941e-95	MAIT1
Ms4a6b	9.87502605278664e-152	1.90731776165999	0.709	0.268	1.85630739740283e-147	MAIT1
Il2rb	2.97938567569562e-153	1.90349930395333	0.849	0.458	5.60064919317263e-149	MAIT1
Gimap3	4.35049283924551e-173	1.88875521350106	0.873	0.435	8.17805643921371e-169	MAIT1
H2-Q7	2.03924871110127e-164	1.83325292362477	0.883	0.478	3.83337972712817e-160	MAIT1
Gimap5	2.83489666662585e-132	1.82272631760466	0.692	0.283	5.32903875392327e-128	MAIT1
Lef1	3.39920074393368e-108	1.78350031209111	0.549	0.194	6.38981755844653e-104	MAIT1
Klf3	2.35182968969387e-78	1.75815306329872	0.568	0.262	4.42096945068654e-74	MAIT1
Rnf138	9.4321960273827e-68	1.68817414040716	0.563	0.29	1.7730642092274e-63	MAIT1
Txk	1.96671545815476e-88	1.64601018934859	0.588	0.26	3.69703171823932e-84	MAIT1

H2-Q6	3.36891223416264e-87	1.640571883666689	0.583	0.255	6.33288121777893e-83	MAIT1
Gimap9	6.72805614290758e-66	1.616511650648 58	0.509	0.229	1.26473999374377e-61	MAIT1
Dennd4a	3.22667222628438e-105	1.432496365344 44	0.864	0.563	6.06549845096938e-101	MAIT1
Dnajc15	1.21529371174602e-55	1.421816456498 41	0.591	0.346	2.28450911934017e-51	MAIT1
AW112010	1.68698228675135e-117	1.415868117417 43	0.908	0.668	3.17118930263519e-113	MAIT1
Hopx	7.3791252885454e-153	1.366896862927 14	0.637	0.196	1.38712797174077e-148	MAIT1
Tsc22d3	1.91000599535531e-55	1.331000024532 56	0.616	0.344	3.59042927006891e-51	MAIT1
Pdcd4	1.78725377897383e-66	1.287894891851 34	0.655	0.362	3.359679653715e-62	MAIT1
Wipf1	1.0256340486369e-45	1.284598024230 61	0.526	0.289	1.92798688462765e-41	MAIT1
H2-Q4	2.11366481439715e-67	1.275481829706 84	0.702	0.412	3.97326711810377e-63	MAIT1
B4galnt1	2.70687080660089e-67	1.248198716883 49	0.752	0.514	5.08837574224836e-63	MAIT1
Pde7a	3.23087751448375e-54	1.244477541172	0.605	0.345	6.07340355172656e-50	MAIT1
Prkcq	2.49863015269623e-46	1.211535299108 94	0.553	0.312	4.69692496103837e-42	MAIT1
Pik3r1	5.38268578218067e-28	1.197611210462 46	0.534	0.365	1.01183727333432e-23	MAIT1
Cd7	1.12822337398109e-66	1.191040815413 49	0.605	0.284	2.12083429840966e-62	MAIT1
H2-T22	1.44989336068475e-37	1.154625187042 62	0.561	0.345	2.7255095394152e-33	MAIT1
Irf1	5.76592407684822e-53	1.126474579121 2	0.583	0.308	1.08387840796593e-48	MAIT1
Ctsd	3.17445297813217e-51	1.102989438364 43	0.719	0.499	5.96733670829285e-47	MAIT1
Hist1h1e	2.72505357959584e-24	1.068019963644 94	0.524	0.359	5.12255571892426e-20	MAIT1
Bin2	3.74422075475684e-57	1.046868160386 92	0.745	0.524	7.0383861747919e-53	MAIT1
Fyn	7.89424546406597e-32	1.023269541885 01	0.563	0.373	1.48396026233512e-27	MAIT1
Itgb2	1.26457591265415e-37	0.978882603931189	0.7	0.527	2.37714980060727e-33	MAIT1
Stat4	3.05453411909382e-40	0.978211396556263	0.675	0.458	5.74191323707257e-36	MAIT1
Cd2	2.98822548671277e-50	0.953748994796923	0.757	0.555	5.61726626992267e-46	MAIT1
Ptprc	1.02355926972915e-89	0.940564915162 74	0.953	0.867	1.92408671523687e-85	MAIT1
Prkch	2.99468517182542e-41	0.935837809383937	0.698	0.5	5.62940918599743e-37	MAIT1
Fyb	1.49735036105936e-35	0.912518843273102	0.678	0.493	2.81471920871939e-31	MAIT1

Zyx	8.2152618262509e-43	0.896590912905816	0.727	0.54	1.54430491809864e-38	MAIT1
Slfn2	9.90619852122816e-35	0.890371807916214	0.626	0.403	1.86216719802047e-30	MAIT1
Klf6	6.35595876152466e-36	0.875666961739726	0.712	0.503	1.19479312799141e-31	MAIT1
Foxp1	1.50218436695635e-21	0.867391247581855	0.524	0.377	2.82380617300455e-17	MAIT1
Satb1	1.76862855886837e-33	0.849674058294456	0.69	0.503	3.32466796496077e-29	MAIT1
Sp100	2.61815219712958e-27	0.844759351035447	0.631	0.469	4.92160250016418e-23	MAIT1
Ccnd3	1.34297038916451e-35	0.837547750013722	0.764	0.587	2.52451573755144e-31	MAIT1
Adgre5	6.65852005257843e-29	0.835871707067195	0.682	0.515	1.25166859948369e-24	MAIT1
H2-K1	2.05090196095986e-121	0.823893616168179	1	0.983	3.85528550621234e-117	MAIT1
Ptpn22	2.33521337892306e-19	0.808814444297189	0.575	0.439	4.38973410969956e-15	MAIT1
Pde3b	2.61088556070527e-23	0.796222003322373	0.571	0.406	4.90794267701376e-19	MAIT1
Ifngr1	1.71460117828673e-48	0.748668976438 47	0.931	0.807	3.2231072949434e-44	MAIT1
Gimap1	9.53840554560571e-15	0.704688433685015	0.585	0.472	1.79302947446296e-10	MAIT1
Mcl1	9.26387196341849e-20	0.684394461469743	0.668	0.556	1.74142265168341e-15	MAIT1
Jak1	1.04692386419465e-33	0.671145411921866	0.832	0.745	1.9680074799131e-29	MAIT1
Mbnl1	1.15276952381345e-29	0.662886625216762	0.858	0.744	2.16697615086453e-25	MAIT1
Cd69	7.66193414930027e-12	0.645459085906558	0.64	0.531	1.44029038138547e-07	MAIT1
Zfp36l2	1.10090468432197e-28	0.619483472088383	0.926	0.833	2.06948062558844e-24	MAIT1
Cd28	6.16907105937977e-19	0.615718532807939	0.564	0.397	1.15966197774221e-14	MAIT1
Rac2	8.30108922024431e-61	0.614954922438451	0.968	0.935	1.56043875162153e-56	MAIT1
Ablim1	3.96104260618313e-19	0.602848554234097	0.616	0.472	7.44596789110305e-15	MAIT1
Mir142hg	2.11011056051995e-18	0.591810679293307	0.601	0.466	3.96658583166539e-14	MAIT1
Rab8a	2.96284505491252e-10	0.579174079537369	0.539	0.463	5.56955613422456e-06	MAIT1
Ptpn18	2.2414180806062e-34	0.578132324488919	0.876	0.777	4.21341770792354e-30	MAIT1
Cd247	4.43771923247967e-14	0.577301173408757	0.518	0.392	8.34202461321528e-10	MAIT1
H3f3b	1.07453679803543e-31	0.567402744141024	0.988	0.975	2.01991427294701e-27	MAIT1
Lck	5.48276465881146e-35	0.552298677704631	0.899	0.825	1.03065010056338e-30	MAIT1

Hmgb2	4.781470084446 78e-19	0.540872128110497	0.791	0.706	8.98820746474306 e-15	MAIT1
Rps27	1.231451435991 59e-51	0.538246036274356	0.98	0.959	2.31488240937698 e-47	MAIT1
Hcst	3.90124404614e -27	0.537468572771171	0.864	0.746	7.33355855793397 e-23	MAIT1
Rps15a	1.012421906667 16e-59	0.520405963160101	0.992	0.973	1.90315070015294 e-55	MAIT1
Gm40271	4.002716174717 12e-08	0.506224719233 71	0.539	0.463	0.00075243058652 3324	MAIT1
Lgals9	9.436242370237 34e-09	0.502293916328127	0.514	0.421	0.00017738248407 5722	MAIT1
Rpl12	3.461008817866 35e-34	0.499563765990 43	0.951	0.937	6.50600437582517 e-30	MAIT1
Ubald2	5.472639410210 76e-12	0.497474945393584	0.643	0.526	1.02874675633142 e-07	MAIT1
Jun	7.129258357245 06e-09	0.491823507395078	0.628	0.52	0.00013401579859 9493	MAIT1
Neurl3	2.537351369769 2e-16	0.482763674872965	0.58	0.414	4.76971310489213 e-12	MAIT1
Dnaja2	1.964785257708 84e-07	0.480794909672486	0.538	0.47	0.00369340332744 108	MAIT1
Rpl18a	1.318781852491 21e-58	0.478168602283468	0.993	0.983	2.47904612631298 e-54	MAIT1
B2m	9.453950011171 13e-55	0.475009266896932	0.995	0.98	1.77715352309995 e-50	MAIT1
2410006H16Rik	1.741482682185 3e-12	0.473285865655162	0.628	0.517	3.27363914597192 e-08	MAIT1
Ppp1r12a	7.227736955916 91e-10	0.470728956460 75	0.717	0.662	1.35866999297326 e-05	MAIT1
Sh2d2a	2.858167847746 17e-06	0.465346794533 98	0.603	0.555	0.05372783920193 25	MAIT1
Rpl37	1.595620069273 4e-40	0.460080291230712	0.973	0.958	2.99944660622014 e-36	MAIT1
Rps13	2.619220553775 24e-55	0.458322257615528	0.985	0.972	4.9236107969867e -51	MAIT1
Kpna4	7.110199329378 34e-05	0.455922795209818	0.524	0.472	1	MAIT1
Rpsa	3.554308830576 98e-46	0.454625214490259	0.995	0.986	6.68138973971861 e-42	MAIT1
Rpl3	5.070094414555 6e-35	0.453462888125611	0.966	0.958	9.53076348048161 e-31	MAIT1
Arhgap15	2.092752867151 3e-17	0.452566741094935	0.794	0.713	3.93395683967102 e-13	MAIT1
Rps16	1.802299457460 85e-52	0.445248419190 55	0.993	0.983	3.38796252013491 e-48	MAIT1
Eef1d	8.144280584015 94e-15	0.444055050795922	0.757	0.672	1.53096186418332 e-10	MAIT1
Rpl23	8.056268369634 79e-52	0.443187950533855	0.985	0.979	1.51441732812395 e-47	MAIT1
Rnf125	2.202915415554 32e-07	0.441158329710083	0.509	0.425	0.00414104039815 9	MAIT1
Rpl38	2.897222970663 23e-31	0.428117386411 19	0.946	0.933	5.44619974025274 e-27	MAIT1

Rps3	1.04641883953294e-45	0.420840652808186	0.987	0.978	1.96705813455401e-41	MAIT1
Cox7a2l	7.66242947975914e-08	0.416358183568898	0.593	0.525	0.00144038349360512	MAIT1
Rpl13	2.21979331192908e-44	0.415201881649332	0.995	0.987	4.17276746776429e-40	MAIT1
Rps24	1.90553475307931e-49	0.414242109854466	0.99	0.981	3.58202422883849e-45	MAIT1
H2-D1	1.91099484767986e-47	0.412673499880192	1	0.994	3.59228811466861e-43	MAIT1
Rpl18	3.284128918387 8e-43	0.408511614353138	0.99	0.98	6.17350554078539e-39	MAIT1
Ripor2	8.6302469723496e-08	0.402756792526179	0.544	0.459	0.00162231382586228	MAIT1
Rps6	4.83435978097829e-20	0.401329854714 25	0.92	0.915	9.087629516283e-16	MAIT1
Nsd3	6.10031713676609e-08	0.400998276601663	0.558	0.493	0.00114673761536929	MAIT1
Eef1b2	2.86951958356303e-18	0.397436143897361	0.921	0.896	5.39412291318179e-14	MAIT1
Ier5	8.70828932223287e-12	0.396183261888646	0.712	0.605	1.63698422679334e-07	MAIT1
Rps10	1.68895762523258e-45	0.394744481823236	0.99	0.979	3.1749025439122e-41	MAIT1
Rpl17	2.39197584888318e-37	0.392540136753937	0.99	0.976	4.4964362007306e-33	MAIT1
Rpl9	7.44410341664286e-47	0.390201187931075	0.995	0.981	1.39934256026052e-42	MAIT1
Rpl32	2.16222660101151e-28	0.384913609449859	0.977	0.969	4.06455356458145e-24	MAIT1
Ptbp3	9.47396937719001e-05	0.378726176654179	0.554	0.514	1	MAIT1
Rpl27a	8.41455463701503e-35	0.378523225765186	0.985	0.977	1.58176798066608e-30	MAIT1
Rps7	5.16884088114721e-32	0.377906703072368	0.99	0.976	9.71638708838052e-28	MAIT1
Rps18	1.30989782004989e-17	0.377162172014 82	0.951	0.944	2.46234592212979e-13	MAIT1
Rpl39	8.98256379094319e-26	0.372069424483618	0.961	0.948	1.6885423414215e-21	MAIT1
Rps23	2.83206415970543e-26	0.369014650205726	0.975	0.966	5.32371420741426e-22	MAIT1
Rpl13a	3.41119079735894e-34	0.364080876242 28	0.992	0.974	6.41235646087534e-30	MAIT1
Psmb10	8.95622810494441e-08	0.359911969872701	0.516	0.424	0.00168359175916745	MAIT1
Rps28	5.98510549757364e-17	0.354019473754402	0.92	0.922	1.12508013143389e-12	MAIT1
Shisa5	1.68071408055048e-25	0.353748481646647	0.973	0.958	3.1594063286188e-21	MAIT1
Stk4	3.45167286334177e-06	0.352064025386214	0.673	0.638	0.0648845464850987	MAIT1
Rpl36	2.25684935939304e-21	0.351331856019661	0.96	0.941	4.24242542578704e-17	MAIT1

Rps5	1.827342831372 35e-28	0.349317658028848	0.983	0.975	3.43503905441374 e-24	MAIT1
Rap1b	1.188190880098 6e-08	0.347655566900146	0.817	0.782	0.00022335612164 0935	MAIT1
Arl6ip5	6.157560900539 36e-09	0.346988447771971	0.73	0.687	0.00011574982980 8339	MAIT1
Gas5	1.494428156429 75e-06	0.345580503084706	0.673	0.628	0.02809226048456 64	MAIT1
Eef1g	4.530542276593 78e-08	0.343580000023458	0.685	0.618	0.00085165133715 4099	MAIT1
Rpl8	4.089977194029 02e-26	0.342478556917795	0.992	0.983	7.68833912933575 e-22	MAIT1
Rpl27	1.411221999520 65e-25	0.339075364493623	0.973	0.959	2.65281511469891 e-21	MAIT1
Jpt1	9.889111715987 42e-05	0.338233686190975	0.576	0.549	1	MAIT1
Rpl34	2.203350166151 94e-27	0.335736497245454	0.98	0.965	4.14185764233242 e-23	MAIT1
Ier2	1.597172240177 81e-09	0.323817099193044	0.829	0.753	3.00236437708626 e-05	MAIT1
Fam107b	7.595346175249 73e-05	0.322344104323933	0.623	0.584	1	MAIT1
Isg15	0	4.586562584147 93	0.772	0.123	0	MAIT17-ISG
Rtp4	0	4.426953099005 78	0.606	0.043	0	MAIT17-ISG
Isg20	0	4.379172037919 63	0.717	0.095	0	MAIT17-ISG
Cxcl10	3.196581450397 22e-234	4.320483942182 42	0.579	0.127	6.00893381045669 e-230	MAIT17-ISG
Gbp6	0	3.707217300881 49	0.784	0.124	0	MAIT17-ISG
Bst2	0	3.584539957929 23	0.899	0.302	0	MAIT17-ISG
Xaf1	0	3.555809561590 79	0.622	0.083	0	MAIT17-ISG
Gbp2	4.869031284720 83e-266	3.512140596596 46	0.595	0.118	9.15280500901821 e-262	MAIT17-ISG
Zbp1	0	3.494600612529 68	0.734	0.126	0	MAIT17-ISG
Ly6a	1.099023734777 36e-268	3.442515460035 51	0.77	0.218	2.06594481663449 e-264	MAIT17-ISG
Stat1	0	3.117747673685 38	0.932	0.318	0	MAIT17-ISG
Ifi213	5.071047344669 05e-296	3.096337358817 66	0.622	0.113	9.53255479850888 e-292	MAIT17-ISG
Irf7	0	3.086560874011 7	0.799	0.168	0	MAIT17-ISG
Igtp	3.113103897245 8e-288	3.078690612423 26	0.744	0.186	5.85201270604265 e-284	MAIT17-ISG
Ifi47	1.702810748982 86e-300	3.049459639213 29	0.811	0.225	3.20094364593798 e-296	MAIT17-ISG
Irgm1	3.070327440908 25e-234	3.014971680127 5	0.525	0.098	5.77160152341933 e-230	MAIT17-ISG

Slfn1	2.372704027008 71e-232	3.00383405176 432	0.547	0.108	4.46020902997098 e-228	MAIT17-ISG
Slfn5	1.563239096578 23e-188	2.99197334210 522	0.533	0.125	2.93857685374776 e-184	MAIT17-ISG
Phf11b	1.578133535584 07e-193	2.99120066221 602	0.543	0.13	2.96657542019094 e-189	MAIT17-ISG
Gbp4	8.355128416518 72e-248	2.91973194462 061	0.659	0.157	1.57059703973719 e-243	MAIT17-ISG
Herc6	7.688030734737 97e-241	2.90092047949 788	0.63	0.143	1.44519601751604 e-236	MAIT17-ISG
Parp9	5.041457592116 11e-217	2.85327654230 878	0.532	0.107	9.47693198165986 e-213	MAIT17-ISG
Rnf213	4.413093535316 66e-209	2.74183583266 289	0.543	0.115	8.29573322768826 e-205	MAIT17-ISG
Trim30a	9.421809205936 4e-176	2.55869737730 67	0.593	0.163	1.77111169453192 e-171	MAIT17-ISG
Ifi203	8.080900987964 17e-192	2.55339906432 987	0.779	0.303	1.5190477677175e -187	MAIT17-ISG
Ifi209	2.272496830293 9e-150	2.46349476548 811	0.552	0.159	4.27183954158648 e-146	MAIT17-ISG
Ifi35	8.582885992204 17e-155	2.18625894945 024	0.658	0.228	1.61341090881454 e-150	MAIT17-ISG
Mndal	3.834936297436 03e-151	2.15074480501 622	0.741	0.297	7.20891325192025 e-147	MAIT17-ISG
Lgals3bp	6.578067110956 46e-198	2.13339785161 563	0.864	0.383	1.2365450555176e -193	MAIT17-ISG
Tap1	7.319895431361 58e-169	2.12707917253 629	0.7	0.239	1.37599394318735 e-164	MAIT17-ISG
AW112010	6.373106151160 92e-155	2.04419173763 014	0.93	0.667	1.19801649429523 e-150	MAIT17-ISG
Rgs1	2.143423917868 31e-70	1.85957008089 901	0.734	0.449	4.02920828080885 e-66	MAIT17-ISG
Ddx58	2.102493099672 59e-93	1.81507722235 54	0.503	0.176	3.95226652876454 e-89	MAIT17-ISG
Ctss	1.692422876153 76e-96	1.81046413998 71	0.591	0.238	3.18141652259383 e-92	MAIT17-ISG
Psmb10	6.242373279053 01e-130	1.80378875464 095	0.787	0.411	1.17344132899638 e-125	MAIT17-ISG
H2-T22	6.844806630544 44e-113	1.79703491355 626	0.719	0.337	1.28668675040974 e-108	MAIT17-ISG
Psmb9	2.227052586713 68e-114	1.75908963185 241	0.698	0.307	4.18641345250437 e-110	MAIT17-ISG
Epsti1	1.179607157242 32e-120	1.75221029732 48	0.692	0.284	2.21742553418412 e-116	MAIT17-ISG
Sp110	2.869591622367 76e-93	1.64058112257 148	0.606	0.255	5.39425833172691 e-89	MAIT17-ISG
H2-T23	2.783911982989 28e-175	1.63336841333 119	0.969	0.738	5.23319774562325 e-171	MAIT17-ISG
Irf1	1.729269630521 56e-88	1.62762310099 154	0.658	0.305	3.25068105145442 e-84	MAIT17-ISG
Samhd1	9.258292483085 67e-94	1.62634400216 061	0.809	0.503	1.74037382097044 e-89	MAIT17-ISG
Ms4a6b	4.031665495215 31e-75	1.54222548095 973	0.596	0.274	7.57872479790574 e-71	MAIT17-ISG

Ms4a4b	1.364607755393 14e-81	1.49010145811 416	0.516	0.188	2.56518965858802 e-77	MAIT17-ISG
Rnf114	8.756746115693 31e-70	1.48238947668 46	0.612	0.308	1.64609313482803 e-65	MAIT17-ISG
Slfn2	4.857800188478 72e-92	1.47633690561 079	0.748	0.397	9.13169279430229 e-88	MAIT17-ISG
Psme2	6.533649277704 33e-156	1.47115773754 422	0.959	0.742	1.22819539122286 e-151	MAIT17-ISG
Tapbp	1.932409287198 13e-99	1.42826773677 499	0.833	0.524	3.63254297807504 e-95	MAIT17-ISG
Lgals9	5.899703785787 27e-67	1.35944676748 8	0.702	0.413	1.10902631765229 e-62	MAIT17-ISG
Psme1	2.862700861273 82e-146	1.33098922287 805	0.939	0.694	5.38130507902252 e-142	MAIT17-ISG
H2-Q4	7.855360638657 74e-87	1.26175541074 163	0.761	0.409	1.47665069285488 e-82	MAIT17-ISG
Plaat3	1.330068388302 68e-58	1.22739398217 952	0.687	0.413	2.50026255633137 e-54	MAIT17-ISG
Psmb8	1.137852234584 14e-140	1.20445915195 56	0.971	0.812	2.13893463057127 e-136	MAIT17-ISG
Sp100	1.189220620583 1e-64	1.17884399131 338	0.751	0.464	2.23549692257211 e-60	MAIT17-ISG
B2m	1.072150317344 16e-204	1.14408401918 487	1	0.98	2.01542816654355 e-200	MAIT17-ISG
H2-Q7	7.235496356500 81e-56	1.10168863600 504	0.758	0.484	1.36012860509502 e-51	MAIT17-ISG
Cd69	2.776281258109 37e-33	1.09177869181 477	0.724	0.527	5.21885350899399 e-29	MAIT17-ISG
Lpxn	3.506847292086 34e-52	1.04339939173 252	0.7	0.433	6.5921715396639e -48	MAIT17-ISG
Mapkapk3	1.048729132496 18e-35	1.04062807324 428	0.562	0.331	1.97140102326632 e-31	MAIT17-ISG
Tap2	1.486022738658 53e-52	1.01825222303 002	0.751	0.494	2.7934255441303e -48	MAIT17-ISG
Ctsw	7.421933460939 65e-36	0.985869130634858	0.525	0.294	1.39517505198743 e-31	MAIT17-ISG
Pttg1	4.615704795458 3e-28	0.981933319412325	0.554	0.359	8.67660187450252 e-24	MAIT17-ISG
Ddx24	3.280555493488 45e-49	0.974096555155994	0.731	0.473	6.16678821665958 e-45	MAIT17-ISG
Shisa5	2.672187976855 89e-134	0.972759688327056	0.995	0.957	5.0231789588937e -130	MAIT17-ISG
Apobec3	2.442406303861 21e-37	0.930223713579689	0.634	0.401	4.59123536999831 e-33	MAIT17-ISG
Chmp4b	9.620321230712 09e-45	0.922535609662184	0.787	0.591	1.80842798494926 e-40	MAIT17-ISG
Irf2	6.966601359105 9e-22	0.848617330308044	0.504	0.327	1.30958172348473 e-17	MAIT17-ISG
Skil	2.987827103273 32e-24	0.810407449786029	0.503	0.308	5.61651738873318 e-20	MAIT17-ISG
Txn1	2.243408669139 57e-28	0.783310354199413	0.726	0.545	4.21715961624856 e-24	MAIT17-ISG
Tor1aip1	7.871460494274 09e-23	0.771388470193002	0.579	0.391	1.47967714371364 e-18	MAIT17-ISG

Ltb	1.05882999456339e-54	0.770402187020079	0.94	0.831	1.99038862378026e-50	MAIT17-ISG
H2-K1	2.30961638753076e-89	0.741931521668366	1	0.983	4.34161688528033e-85	MAIT17-ISG
Ccnd2	4.08222830906539e-26	0.720955843126318	0.797	0.641	7.67377277538111e-22	MAIT17-ISG
Socs1	2.49099446437254e-12	0.717584083360769	0.528	0.404	4.68257139412751e-08	MAIT17-ISG
Dbnl	1.64265285333117e-26	0.715680450987244	0.651	0.451	3.08785883369193e-22	MAIT17-ISG
Pomp	1.28830408186579e-27	0.713641757070907	0.729	0.548	2.42175401309131e-23	MAIT17-ISG
Npc2	8.87950554168933e-25	0.694247898811466	0.772	0.624	1.66916945172676e-20	MAIT17-ISG
Arl6ip1	7.41329005144813e-43	0.679825885554 63	0.918	0.763	1.39355026387122e-38	MAIT17-ISG
Capza2	4.26745612561999e-24	0.677689926223521	0.656	0.456	8.02196402494045e-20	MAIT17-ISG
Cd47	1.27907802965337e-30	0.667350446716988	0.84	0.718	2.40441088014241e-26	MAIT17-ISG
Stat3	1.29808381062604e-15	0.656720735554042	0.559	0.4	2.44013794721484e-11	MAIT17-ISG
Tbrg1	2.8857751753982e-14	0.652961299820214	0.525	0.395	5.42468017471354e-10	MAIT17-ISG
Cnp	2.45965130248239e-14	0.648424782959668	0.52	0.376	4.6236525184064e-10	MAIT17-ISG
Jaml	1.61359846323441e-17	0.631499487024176	0.61	0.451	3.03324239118804e-13	MAIT17-ISG
Cycs	9.17197892413814e-15	0.628276099729233	0.542	0.394	1.72414859815949e-10	MAIT17-ISG
Tmbim6	3.49697626612317e-43	0.624830305077856	0.932	0.841	6.57361598505833e-39	MAIT17-ISG
Psma2	1.24463685692756e-23	0.618824588086608	0.741	0.561	2.33966836365244e-19	MAIT17-ISG
Mrpl30	5.67972180184376e-17	0.615768647665934	0.55	0.382	1.06767410431059e-12	MAIT17-ISG
Myl12a	2.76918872033465e-31	0.608120719560 5	0.949	0.85	5.20552095648507e-27	MAIT17-ISG
Mif4gd	7.66843295944777e-11	0.606736070540329	0.533	0.411	1.44151202771699e-06	MAIT17-ISG
Smox	6.09941806143353e-15	0.606076767439982	0.744	0.638	1.14656860718828e-10	MAIT17-ISG
Cish	5.04407850189775e-14	0.580675378944816	0.625	0.494	9.48185876786739e-10	MAIT17-ISG
Ndufb1-ps	4.55805069969736e-09	0.573141348944 43	0.501	0.389	8.5682237052911e-05	MAIT17-ISG
AU020206	2.90537603012075e-11	0.565225260213459	0.542	0.417	5.46152586142099e-07	MAIT17-ISG
Sh2d2a	2.15476577865387e-14	0.562557938962179	0.685	0.552	4.05052871071354e-10	MAIT17-ISG
Psma4	1.2745431801272e-12	0.551293828470287	0.501	0.359	2.39588627000311e-08	MAIT17-ISG
H2-D1	5.91159193296097e-73	0.545188730240719	1	0.994	1.111261051558e-68	MAIT17-ISG

Clec2d	1.051415079761 9e-14	0.53500027448 1626	0.525	0.359	1.97645006693641 e-10	MAIT17-ISG
Fgl2	3.068768027949 34e-16	0.53211530455 7617	0.545	0.381	5.76867013893916 e-12	MAIT17-ISG
Tspo	8.390098235959 09e-30	0.53044285357 7514	0.959	0.863	1.57717066639559 e-25	MAIT17-ISG
Aurkaip1	1.497231913927 93e-09	0.52401247670 1156	0.506	0.39	2.81449655180172 e-05	MAIT17-ISG
Snx2	9.886166480683 61e-09	0.52204810284 1189	0.511	0.41	0.00018584015750 3891	MAIT17-ISG
Slco3a1	4.597412370551 15e-15	0.51503279303 5515	0.595	0.439	8.64221577416205 e-11	MAIT17-ISG
Edf1	1.096895211991 73e-21	0.51325474483 1714	0.836	0.729	2.06194361950205 e-17	MAIT17-ISG
Psma7	2.601802361527 47e-14	0.50537958506 8217	0.705	0.547	4.89086807919933 e-10	MAIT17-ISG
Prdx2	9.481500924119 29e-13	0.50396109155 9029	0.62	0.487	1.78233254371594 e-08	MAIT17-ISG
Ctla2a	8.536737065660 48e-06	0.50167502317 8279	0.625	0.564	0.16047358336028 6	MAIT17-ISG
Manf	8.197975526189 85e-13	0.50144729029 0345	0.654	0.511	1.54105543941317 e-08	MAIT17-ISG
Selenow	6.931861988874 27e-15	0.49680850676 5561	0.838	0.724	1.30305141666859 e-10	MAIT17-ISG
Aldoa	6.758164228792 1e-33	0.49523812726 8147	0.947	0.868	1.27039971172834 e-28	MAIT17-ISG
Ghitm	1.625572237878 29e-14	0.49449466604 4868	0.652	0.514	3.0557506927636e -10	MAIT17-ISG
Znrf1	1.466244755424 01e-22	0.49289121938 3014	0.833	0.678	2.75624689124605 e-18	MAIT17-ISG
Vasp	7.693932392076 98e-15	0.49189496910 9434	0.753	0.641	1.44630541106263 e-10	MAIT17-ISG
Tmed5	1.105355372532 4e-11	0.49189220886 6402	0.55	0.409	2.0778470292864e -07	MAIT17-ISG
Bhlhe40	2.653649505818 44e-05	0.46850413481 029	0.535	0.475	0.49883303410375	MAIT17-ISG
Maf	7.336391570368 89e-15	0.46497028049 8716	0.681	0.528	1.37909488739794 e-10	MAIT17-ISG
Sh3glb1	3.437764319085 8e-14	0.46066810051 7465	0.681	0.538	6.46230936701749 e-10	MAIT17-ISG
Btg1	1.493663013523 44e-15	0.46030902822 6928	0.944	0.921	2.80778773282135 e-11	MAIT17-ISG
Psma3	3.578825363002 12e-12	0.45500829228 5886	0.666	0.557	6.72747591737139 e-08	MAIT17-ISG
Aqp3	8.263589187604 02e-07	0.45356371910 8054	0.52	0.418	0.01553389495485 8	MAIT17-ISG
Sec61g	8.256601048699 01e-13	0.45007843768 6739	0.743	0.619	1.55207586513444 e-08	MAIT17-ISG
Furin	1.522696191762 52e-11	0.44983454560 5041	0.661	0.516	2.86236430127519 e-07	MAIT17-ISG
Csnk2b	7.675423329816 23e-14	0.42949943390 7472	0.765	0.659	1.44282607753885 e-09	MAIT17-ISG
2410006H16Rik	3.871319994029 56e-08	0.42532980068 4191	0.618	0.518	0.00072773073247 7678	MAIT17-ISG

Ostf1	6.89145303854321e-11	0.411905752461864	0.738	0.624	1.29545534218535e-06	MAIT17-ISG
Relb	3.8221099842764e-12	0.408851046421536	0.506	0.35	7.18480234844277e-08	MAIT17-ISG
Actb	2.22300198445458e-34	0.403827508076676	1	0.996	4.17879913037773e-30	MAIT17-ISG
Rtraf	7.4941109261206e-09	0.403332707575881	0.627	0.522	0.000140874297189215	MAIT17-ISG
Ly6e	6.0339316706469e-41	0.393208182170806	1	0.986	1.1342584754482e-36	MAIT17-ISG
Sec11c	4.48595781983971e-14	0.391261856526888	0.802	0.684	8.43270350973468e-10	MAIT17-ISG
Ube2m	2.48161562896092e-08	0.385861734338989	0.612	0.503	0.000466494105932074	MAIT17-ISG
Ube2l3	3.15250847815753e-09	0.380619714261088	0.564	0.435	5.92608543724053e-05	MAIT17-ISG
Id2	2.73631202465495e-13	0.372535021330229	0.881	0.737	5.14371934394638e-09	MAIT17-ISG
1810037I17Rik	1.7449860021314e-08	0.372298135448494	0.646	0.531	0.000328022468680661	MAIT17-ISG
Ubxn4	1.71021446657447e-06	0.370432717802458	0.554	0.462	0.0321486115426668	MAIT17-ISG
Eif2s2	3.91040738898234e-07	0.370430556597698	0.523	0.42	0.007350783809800901	MAIT17-ISG
Uqcrfs1	1.20544052465778e-07	0.367081949259264	0.6	0.486	0.00226598709825169	MAIT17-ISG
Tnfrsf25	3.62071240340072e-07	0.365161736212883	0.526	0.423	0.006806215175912268	MAIT17-ISG
Prdx5	2.23019997504013e-06	0.361999237608572	0.538	0.444	0.041923299130804 3	MAIT17-ISG
Sptssa	3.78823112684613e-08	0.359698825969632	0.792	0.726	0.000712111687224535	MAIT17-ISG
Ssb	8.2875000030197e-10	0.352627708161279	0.658	0.529	1.55788425056764e-05	MAIT17-ISG
Dynlrb1	7.88541620141647e-06	0.350251076706776	0.555	0.465	0.14823005375422 7	MAIT17-ISG
Polr1d	4.93625030172192e-08	0.346900944065523	0.714	0.597	0.000927916331717687	MAIT17-ISG
Itm2b	1.27195035471102e-20	0.342131795872125	0.991	0.979	2.39101227678577e-16	MAIT17-ISG
Klf6	5.57387362598975e-08	0.335010061539 48	0.617	0.508	0.001047776764213 55	MAIT17-ISG
Dusp11	3.10658650962327e-07	0.334308092242 03	0.528	0.409	0.005839761320789 81	MAIT17-ISG
Zfp706	2.16187831589728e-06	0.333024504236459	0.572	0.469	0.040638988582237 1	MAIT17-ISG
Gabarap	3.00453663805085e-09	0.325353634134679	0.775	0.674	5.64792797220799e-05	MAIT17-ISG
Reep5	4.25047989081271e-08	0.322640969332639	0.702	0.593	0.000799005209874974	MAIT17-ISG
Pdcd10	1.32186592865 31e-06	0.318725026601963	0.525	0.417	0.024848435726821	MAIT17-ISG
Sell	0	6.00742524403226	0.617	0.013	0	Naive-like T cells

Igfbp4	0	5.92913746196694	0.557	0.029	0	Naive-like T cells
Gm8369	0	5.52180586540556	0.66	0.024	0	Naive-like T cells
Rflnb	0	5.26269734026912	0.509	0.028	0	Naive-like T cells
Ccr7	0	5.11917817742 71	0.861	0.084	0	Naive-like T cells
Lef1	0	3.74529626609638	0.874	0.183	0	Naive-like T cells
Gm2682	0	3.32478219308483	0.818	0.12	0	Naive-like T cells
Gramd3	0	3.21716779535028	0.838	0.136	0	Naive-like T cells
Ms4a4b	0	3.18548946603648	0.956	0.171	0	Naive-like T cells
Inpp4b	1.514412337580 12e-237	2.84212865670 55	0.752	0.205	2.8467923121831e -233	Naive-like T cells
Klf2	1.133551327370 25e-301	2.69089729056524	0.973	0.344	2.1308497851906e -297	Naive-like T cells
Ifi27l2a	1.721419665449 67e-172	2.64419786939718	0.536	0.12	3.2359246871123e -168	Naive-like T cells
Bach2	2.951318317803 32e-159	2.53571245131266	0.681	0.231	5.54788817380669 e-155	Naive-like T cells
Ms4a6b	8.736848499199 85e-217	2.48094248093471	0.807	0.267	1.64235278087959 e-212	Naive-like T cells
S1pr1	1.168047795691 3e-176	2.46501581092577	0.762	0.273	2.19569624634051 e-172	Naive-like T cells
Peli1	1.809020815325 81e-145	2.29874711290237	0.677	0.244	3.40059732864947 e-141	Naive-like T cells
Dgka	1.305233704019 56e-135	2.20848822204808	0.691	0.269	2.45357831681597 e-131	Naive-like T cells
Scml4	2.002135000536 09e-102	2.12213271747 71	0.559	0.201	3.76361337400774 e-98	Naive-like T cells
Klf3	1.465062848844 56e-121	2.09438976557745	0.673	0.26	2.75402514325801 e-117	Naive-like T cells
Foxp1	1.592593580444 77e-126	2.08464297167021	0.76	0.369	2.99375741252008 e-122	Naive-like T cells
Gtf2i	9.934313788616 89e-80	2.02497867821257	0.516	0.209	1.8674523059842e -75	Naive-like T cells
Dusp10	4.386056726887 4e-92	1.98028842280342	0.573	0.223	8.24490943520293 e-88	Naive-like T cells
Gimap6	1.118808495084 32e-146	1.95923218291748	0.812	0.363	2.10313620905951 e-142	Naive-like T cells
Tsc22d3	5.954175566725 11e-135	1.90089677717 98	0.779	0.339	1.11926592303299 e-130	Naive-like T cells
Cblb	6.224546611019 7e-67	1.89801408216786	0.561	0.267	1.17009027193948 e-62	Naive-like T cells
Gimap4	1.583908910099 13e-122	1.80874273827261	0.632	0.213	2.97743196920434 e-118	Naive-like T cells
Acp5	1.050922342165 81e-62	1.65824670821805	0.522	0.24	1.97552381880328 e-58	Naive-like T cells
Thada	1.646241527014 92e-52	1.61739516218334	0.501	0.238	3.09460482248264 e-48	Naive-like T cells

Cd247	8.81155505640366e-61	1.55956118963176	0.65	0.387	1.65639611950276e-56	Naive-like T cells
Rgs10	5.80830355723969e-45	1.38085364528366	0.553	0.316	1.09184490268992e-40	Naive-like T cells
Tcf7	9.98373855002144e-81	1.36590516388121	0.799	0.504	1.87674317263303e-76	Naive-like T cells
Prkcq	1.51477277073621e-37	1.34800164100562	0.534	0.314	2.84746985442992e-33	Naive-like T cells
Atp1b3	6.70355070719707e-85	1.34553262151967	0.839	0.596	1.26013346193891e-80	Naive-like T cells
Fyb	2.10911098757209e-72	1.29989083179119	0.785	0.49	3.96470683443801e-68	Naive-like T cells
Tgfbr2	1.17753978324422e-34	1.28791554073227	0.596	0.389	2.21353928454248e-30	Naive-like T cells
Stat5b	7.40785975163499e-30	1.26259207376895	0.509	0.316	1.39252947611233e-25	Naive-like T cells
Ripor2	3.87323578755208e-57	1.2530305794967	0.723	0.452	7.2809086334404e-53	Naive-like T cells
Ssh2	7.35936806878407e-45	1.24419818111518	0.646	0.432	1.38341400957003e-40	Naive-like T cells
Gimap3	1.32501278761864e-72	1.22094043110487	0.781	0.442	2.49075903816551e-68	Naive-like T cells
Crlf3	1.36395772887599e-49	1.22030112863096	0.708	0.492	2.56396773874108e-45	Naive-like T cells
Ablim1	9.72610188402419e-42	1.19762033033717	0.685	0.47	1.82831263215887e-37	Naive-like T cells
Rpl12	2.61293633569081e-141	1.19489759644896	0.967	0.937	4.91179772383159e-137	Naive-like T cells
Mcl1	4.69296886760274e-45	1.18377281471858	0.735	0.554	8.82184287731962e-41	Naive-like T cells
Satb1	5.91023355731268e-56	1.10075260966224	0.791	0.5	1.11100570410364e-51	Naive-like T cells
Arhgap15	3.74972684059994e-61	1.09473310514391	0.876	0.71	7.04873651495977e-57	Naive-like T cells
Rapgef6	1.71308515111393e-37	1.08610857657805	0.731	0.588	3.22025746706396e-33	Naive-like T cells
Cox7a2l	5.25120791293154e-50	1.07760332270512	0.741	0.519	9.8712206347287e-46	Naive-like T cells
Prkch	8.11104425872215e-36	1.05149394527965	0.689	0.502	1.52471409975459e-31	Naive-like T cells
Npc2	2.32864113665729e-50	1.04660028298294	0.793	0.624	4.37737960868837e-46	Naive-like T cells
Rps19	1.53943868011975e-139	1.04541227744135	0.973	0.965	2.89383683088891e-135	Naive-like T cells
Rps20	1.38981966798068e-136	1.00859465429513	0.992	0.979	2.61258301187007e-132	Naive-like T cells
Rps29	3.96625919387007e-113	0.979144061985165	0.963	0.938	7.45577403263697e-109	Naive-like T cells
Rps27	1.83019176833147e-127	0.954466073158886	0.985	0.959	3.44039448610 95e-123	Naive-like T cells
Pde3b	1.16828213723873e-17	0.927526659671701	0.547	0.408	2.19613676158137e-13	Naive-like T cells
Klf6	1.32091960225887e-47	0.915114265088778	0.758	0.503	2.48306466832591e-43	Naive-like T cells

Rpl3	3.209953967675 36e-123	0.91075143299 2606	0.977	0.957	6.03407146843613 e-119	Naive-like T cells
H2-Q4	2.232328648476 85e-28	0.89892184125 8196	0.615	0.417	4.19633139340678 e-24	Naive-like T cells
Rps3a1	6.979619534305 87e-149	0.88910414927 245	0.99	0.984	1.31202888005882 e-144	Naive-like T cells
Eef1b2	1.044252989083 27e-73	0.88608407480 3611	0.94	0.896	1.96298676887873 e-69	Naive-like T cells
Rps8	1.997626966470 44e-135	0.87857658476 5042	0.986	0.987	3.75513917157113 e-131	Naive-like T cells
Rplp0	1.138709330728 15e-129	0.87715690775 1448	0.988	0.981	2.14054579990278 e-125	Naive-like T cells
Rpl22l1	2.357628233780 24e-49	0.87366301199 0208	0.855	0.769	4.43186955386009 e-45	Naive-like T cells
Rpsa	3.648309240746 56e-144	0.87216098211 3362	0.986	0.987	6.85809171075539 e-140	Naive-like T cells
Rplp1	2.956495860941 15e-115	0.86870140774 985	0.983	0.981	5.55762091939717 e-111	Naive-like T cells
Rps7	1.446495458957 75e-124	0.86817149052 9897	0.975	0.977	2.71912216374878 e-120	Naive-like T cells
Pdcd4	2.779058642662 4e-24	0.86628704390 7882	0.551	0.368	5.22407443647677 e-20	Naive-like T cells
Rpl8	3.281885475738 86e-138	0.86052849076 0383	0.986	0.983	6.16928831729391 e-134	Naive-like T cells
H2-T22	1.228171292963 46e-21	0.85685213734 1982	0.515	0.348	2.30871639651271 e-17	Naive-like T cells
Rps24	1.648276686937 62e-131	0.85549553560 3108	0.981	0.981	3.09843051610534 e-127	Naive-like T cells
Cd28	1.316684699550 24e-28	0.85485807526 6449	0.611	0.396	2.47510389821455 e-24	Naive-like T cells
Rps15a	2.362849348431 54e-122	0.85354389018 4023	0.983	0.974	4.44168420518161 e-118	Naive-like T cells
Rps18	3.858664808986 92e-93	0.85327409369 2153	0.961	0.943	7.25351810793361 e-89	Naive-like T cells
Rps28	2.160980030307 79e-85	0.85276863105 1746	0.94	0.922	4.06221026097258 e-81	Naive-like T cells
Gas5	6.071427592480 79e-33	0.85242392128 5977	0.749	0.625	1.14130695883454 e-28	Naive-like T cells
Ikzf1	3.260275569108 08e-20	0.84987735450 7014	0.592	0.452	6.12866601480937 e-16	Naive-like T cells
Rpl5	2.346164451296 87e-74	0.84338268147 0732	0.948	0.924	4.41031993554786 e-70	Naive-like T cells
H2-Q7	2.228473057594 19e-40	0.84306131720 6294	0.727	0.487	4.18908365366556 e-36	Naive-like T cells
Rps6	4.881714189779 1e-69	0.83599408188 7886	0.944	0.914	9.17664633394676 e-65	Naive-like T cells
Rps16	2.228812424845 94e-139	0.83544360134 5308	0.985	0.983	4.1897215962254e -135	Naive-like T cells
Rpl36a	3.466859274308 25e-60	0.82264270983 3597	0.923	0.878	6.51700206384465 e-56	Naive-like T cells
Nsd3	5.450825685737 6e-21	0.82050032821 4669	0.634	0.49	1.02464621240495 e-16	Naive-like T cells
Rps4x	2.280713881640 79e-121	0.80026141218 5256	0.988	0.981	4.28728595470836 e-117	Naive-like T cells

1810026B05Rik	1.74053390623827e-18	0.789591287607416	0.596	0.455	3.27185563694 67e-14	Naive-like T cells
Rpl23	2.436945464750 7e-112	0.784203424181 87	0.988	0.979	4.58097008463837e-108	Naive-like T cells
Rps3	3.530821485594 94e-125	0.780288713546505	0.986	0.978	6.63723822862137e-121	Naive-like T cells
Rpl17	9.255934526968 84e-115	0.774682735587123	0.979	0.976	1.7399305723796e-110	Naive-like T cells
Gpcpd1	9.666106899028 03e-20	0.769142234541839	0.586	0.438	1.81703477487929e-15	Naive-like T cells
Rpl13	2.625104246978 42e-120	0.768848505345202	0.99	0.987	4.93467096347004e-116	Naive-like T cells
Rpl35a	2.211094609576 62e-107	0.768424978040191	0.981	0.964	4.15641564708213e-103	Naive-like T cells
Rpl18a	1.008502558866 21e-123	0.763622068183138	0.992	0.983	1.89578311015671e-119	Naive-like T cells
Rps23	3.215787383104 24e-105	0.763469344983512	0.975	0.966	6.04503712275935e-101	Naive-like T cells
Cdkn1b	4.286055875384 84e-16	0.755151226781296	0.6	0.482	8.05692783454842e-12	Naive-like T cells
Rpl10a	2.553908752251 61e-99	0.750610684155849	0.975	0.967	4.80083767248257e-95	Naive-like T cells
Rps5	4.151847160368 36e-107	0.739479420435658	0.985	0.975	7.80464229206044e-103	Naive-like T cells
Rps10	6.269905317297 66e-120	0.739207050740529	0.979	0.98	1.17861680154561e-115	Naive-like T cells
Limd2	4.748633605079 21e-52	0.736095551506007	0.94	0.85	8.9264814508279e-48	Naive-like T cells
Rpl35	1.207202041183 33e-72	0.728633221958552	0.95	0.912	2.26929839701643e-68	Naive-like T cells
Rsrp1	9.180120901271 96e-18	0.727986935693718	0.516	0.358	1.7256791270211e-13	Naive-like T cells
Rps9	6.759121413902 77e-105	0.726090233554538	0.99	0.978	1.27057964338544e-100	Naive-like T cells
Rpl7	3.583646552719 35e-79	0.719932544232585	0.973	0.953	6.73653878980183e-75	Naive-like T cells
Tpt1	4.361616341604 05e-106	0.712094550306704	0.99	0.985	8.1989663989473e-102	Naive-like T cells
Rack1	4.474198999352 18e-65	0.706885557748471	0.965	0.946	8.41059927898223e-61	Naive-like T cells
Rpl27a	1.543331713441 57e-99	0.705687105162253	0.985	0.977	2.90115495492746e-95	Naive-like T cells
Rpl26	6.351391435538 2e-75	0.705133288189212	0.963	0.941	1.19393456205247e-70	Naive-like T cells
Rps13	2.951769925383 95e-106	0.704896184646787	0.979	0.972	5.54873710573674e-102	Naive-like T cells
Rpl32	6.632069748405 51e-94	0.704539045964992	0.971	0.97	1.24669647130527e-89	Naive-like T cells
Ptprc	4.253599806268 32e-41	0.704067807454 63	0.934	0.869	7.99591691582318e-37	Naive-like T cells
Pitpnc1	2.293485318080 84e-14	0.702278839401097	0.509	0.374	4.31129370092836e-10	Naive-like T cells
Rpl18	9.371018579925 86e-104	0.702137589525592	0.988	0.98	1.76156407265446e-99	Naive-like T cells

Klf13	1.24884478724792e-16	0.690634653345626	0.66	0.544	2.34757843106865e-12	Naive-like T cells
Rpl37	2.4494069685814e-76	0.689452115504729	0.965	0.958	4.60439521953932e-72	Naive-like T cells
Kpna4	2.02605654629345e-13	0.6880160838579	0.584	0.47	3.80858109572242e-09	Naive-like T cells
Tubb5	3.34306946596144e-22	0.682105007813291	0.708	0.588	6.28430198211432e-18	Naive-like T cells
Rps15	3.40867562580753e-40	0.681887763664814	0.934	0.889	6.407628441393e-36	Naive-like T cells
Utrn	1.23465863216787e-12	0.67971187822317	0.549	0.427	2.32091129674917e-08	Naive-like T cells
Rps21	1.73469897438128e-84	0.676422229439001	0.975	0.966	3.26088713204193e-80	Naive-like T cells
Ube2d2a	1.6942124383109e-11	0.676173786820037	0.574	0.492	3.18478054153683e-07	Naive-like T cells
Cd2	1.16392296230453e-18	0.671063984865879	0.685	0.559	2.18794238454005e-14	Naive-like T cells
Slfn2	8.36047050205427e-15	0.670849414002899	0.553	0.407	1.57160124497616e-10	Naive-like T cells
Rpl4	8.95089773357353e-43	0.660572947082739	0.934	0.892	1.68258975595749e-38	Naive-like T cells
Rpl9	1.25013714340234e-105	0.654814287925976	0.985	0.982	2.35000780216773e-101	Naive-like T cells
Tpr	6.30274074045303e-15	0.653761889270625	0.739	0.673	1.18478920439036e-10	Naive-like T cells
Arhgap45	5.89950257252041e-23	0.650234736665045	0.789	0.69	1.10898849358239e-18	Naive-like T cells
Rpl15	4.83734423469604e-73	0.647022832351505	0.983	0.964	9.09323969238161e-69	Naive-like T cells
Rps14	1.97500442742764e-79	0.63864225256329	0.977	0.969	3.71261332267847e-75	Naive-like T cells
Npm1	1.59005180576482e-35	0.631088203116128	0.899	0.839	2.98897938447671e-31	Naive-like T cells
Rps25	1.54682224689023e-30	0.630410181601337	0.888	0.828	2.90771645970426e-26	Naive-like T cells
Rpl21	9.49144695929742e-91	0.624417846226693	0.988	0.982	1.78420219940873e-86	Naive-like T cells
B4galnt1	1.78894880279628e-14	0.622186444710097	0.632	0.521	3.36286595949645e-10	Naive-like T cells
Xrn2	1.95833450357723e-11	0.615968523464324	0.52	0.405	3.68127719982447e-07	Naive-like T cells
Rplp2	2.05399620670461e-77	0.612732298316292	0.975	0.971	3.86110206936332e-73	Naive-like T cells
Rpl39	8.11454327956991e-62	0.608173865370 2	0.961	0.948	1.52537184569355e-57	Naive-like T cells
Eef1g	2.51225230575553e-14	0.601040650444 94	0.7	0.618	4.72253188435925e-10	Naive-like T cells
Rpl19	9.69844599857908e-109	0.598091723022907	0.99	0.986	1.8231138788129e-104	Naive-like T cells
Rpl6	4.37046939028544e-65	0.592519386863334	0.971	0.968	8.21560835985856e-61	Naive-like T cells
Rpl28	3.21948281142052e-67	0.588416140389109	0.971	0.965	6.05198378890829e-63	Naive-like T cells

Rps26	1.08169695809369e-62	0.586043760883005	0.973	0.962	2.03337394182451e-58	Naive-like T cells
Rpl37a	5.51641959764655e-66	0.580660918157774	0.985	0.974	1.0369765559656e-61	Naive-like T cells
Rpl10	2.51416123531398e-62	0.575462669415678	0.967	0.958	4.72612029014321e-58	Naive-like T cells
Jak1	1.67426493178757e-21	0.572835417580357	0.826	0.746	3.14728321877427e-17	Naive-like T cells
Rpl13a	2.68274994067647e-65	0.570992147708593	0.975	0.975	5.04303333848363e-61	Naive-like T cells
Cd53	6.16976307365204e-15	0.569487901016665	0.725	0.628	1.15979206258511e-10	Naive-like T cells
Rpl30	1.43516677209663e-80	0.564428470643385	0.988	0.978	2.69782649818662e-76	Naive-like T cells
Rps12	8.97095608111501e-41	0.560750066480042	0.961	0.959	1.686360324128e-36	Naive-like T cells
Mbnl1	1.41076565989883e-13	0.556110795862836	0.789	0.747	2.65195728747783e-09	Naive-like T cells
Grap2	5.59661346574326e-14	0.555704449453462	0.692	0.607	1.05205139929042e-09	Naive-like T cells
Rps27a	1.88861075070997e-79	0.547186417979977	0.979	0.978	3.5502104891846e-75	Naive-like T cells
Rpl23a	2.54146105534938e-25	0.532603302207783	0.865	0.825	4.77743849184577e-21	Naive-like T cells
Rpl34	1.01072895051429e-67	0.526549977797789	0.971	0.966	1.89996828117675e-63	Naive-like T cells
Rpl36	5.35077302726746e-44	0.526241752617217	0.954	0.942	1.00583831366574e-39	Naive-like T cells

d mediators tested for expression in MAIT transcriptomes from naive or *S. pneumoniae*-infected mice					
Cytokines		Chemokines			Cytoxicity
	Growth factors and others	CXCL	CCL	Others	
	Flt3lg	*Cxcl1*	*Ccl1*	*Xcl1*	*Prf1*
	Il34	*Cxcl2*	*Ccl2*	*Xcl2*	*Gzmb*
	Scf	*Cxcl3*	*Ccl3*	*Cx3cl1*	*Gzma*
	Egf	*Cxcl4*	*Ccl4*		*Fasl*
	Vegf	*Cxcl5*	*Ccl5*		*Tnfsf10 (TRAIL)*
	Fgfb	*Cxcl6*	*Ccl6*		*Gzmk*
	Hgf	*Cxcl7*	*Ccl7*		*Gzmc*
	Igf1	*Cxcl8*	*Ccl8*		
	Tgfb1	*Cxcl9*	*Ccl9*		
	Tgfb2	*Cxcl10*	*Ccl10*		
	Tgfb3	*Cxcl11*	*Ccl11*		
	Csf1	*Cxcl12*	*Ccl12*		
	Csf2	*Cxcl13*	*Ccl13*		
	Csf3	*Cxcl14*	*Ccl14*		
	Areg	*Cxcl15*	*Ccl15*		
	Mif	*Cxcl16*	*Ccl16*		
	Furin		*Ccl17*		
	Osm		*Ccl18*		
	Il16		*Ccl19*		
	Il3		*Ccl20*		
			Ccl21		
			Ccl22		
			Ccl23		
			Ccl24		
			Ccl25		
			Ccl26		
			Ccl27		
			Ccl28		

DISCUSSION ET PERSPECTIVES

Les lymphocytes MAIT possèdent des capacités remarquables dans le maintien tissulaire et l'immunosurveillance. Plusieurs études ont démontré le rôle protecteur de ces cellules dans de nombreuses infections bactériennes. Toutefois, les données disponibles mettent uniquement en avant leur implication dans des contextes d'infection par des bactéries Gram négatif. À notre connaissance, mes travaux de thèse ont permis, pour la première fois, de montrer le rôle protecteur des lymphocytes MAIT dans une infection à une bactérie Gram positif : *S. pneumoniae*.

Partie I : Étude des lymphocytes MAIT humains dans des pneumonies bactériennes sévères

Chez l'Homme, les lymphocytes MAIT représentent une population lymphocytaire majeure dans les tissus périphériques, incluant la muqueuse pulmonaire. La contribution de ces cellules a été décrite dans diverses maladies respiratoires. À l'instar de nombreuses pathologies inflammatoires et infectieuses, notre étude clinique a permis de montrer une diminution de la fréquence des lymphocytes MAIT associée à une surexpression des marqueurs d'activation, CD69 et PD-1, dans le compartiment sanguin des patients admis en réanimation. De façon intéressante, nos données suggèrent une association positive entre la biologie de cette population lymphocytaire et les paramètres cliniques dans les pneumonies à pneumocoque. Toutefois, il est important de souligner que la présence de population surexprimant PD-1 suggère que l'activation répétée des lymphocytes MAIT par des signaux antigéniques et/ou cytokiniques peut entrainer un phénomène d'anergie (Sharpe et Pauken 2018). Ce processus pourrait alors inhiber leurs propriétés antimicrobiennes et/ou leurs fonctions de réparation tissulaire. Dans ce contexte, une étude fonctionnelle de ces sous-populations de lymphocytes MAIT est envisagée. Cette analyse permettra de caractériser le profil fonctionnel de ces cellules PD-1^{+} et leur impact sur la production de médiateurs inflammatoires.

Bien que nos données démontrent une activation des lymphocytes MAIT circulantes au cours d'une pneumonie à pneumocoque, cette étude ne permet pas, à elle seule, d'extrapoler et de définir le statut d'activation et les fonctions de ces cellules au niveau des voies respiratoires. Dans un contexte de COVID-19, les travaux menés au laboratoire, ou en collaboration, ont montré un enrichissement des lymphocytes MAIT associé à un phénotype activé dans le compartiment alvéolaire (Flament et al. 2021; Jouan et al. 2020). Au cours de ce projet de thèse, l'étude des lymphocytes MAIT humains dans les voies respiratoires profondes n'a pas été

réalisable. En effet, sur les patients atteints de pneumonies à pneumocoque, nous n'avons pas eu d'échantillons pulmonaires exploitables (tissus, aspirations trachéales (AT), lavages bronchoalvéolaires (LBA)). À ce titre, cette étude clinique continue d'inclure de nouveaux patients afin d'explorer la fréquence et les fonctions des lymphocytes MAIT localisés dans les compartiments sanguins et pulmonaires. Une analyse longitudinale des fonctions des lymphocytes MAIT complète ce projet. Les travaux réalisés sur les infections sévères à SARS-CoV2 concluent sur des rôles opposés des lymphocytes MAIT, pouvant s'expliquer par des sévérités variables au sein des cohortes (Flament et al. 2021; Jouan et al. 2020; Parrot et al. 2021). Cette étude permettrait alors d'étudier le rôle de ces cellules au cours de l'infection, depuis la phase aiguë jusqu'à la résolution de la pathologie. L'équipe de Paul Klenerman a récemment décrit que les lymphocytes MAIT présentent une plasticité fonctionnelle en réponse à divers signaux (Garner et al. 2023). La caractérisation récente des fonctions de réparation tissulaire suggère que les lymphocytes MAIT pourraient participer, en plus de leurs fonctions antimicrobiennes, à la résolution de la pneumonie (Hinks et al. 2019; Leng et al. 2019).

De façon intéressante, il a été décrit qu'une diminution persistante des lymphocytes MAIT circulants, chez des patients hospitalisés pour des pneumonies bactériennes sévères, est associée à une susceptibilité accrue au développement de surinfections nosocomiales (Grimaldi et al. 2014). En accord avec les données publiées, notre étude clinique suggère que les lymphocytes MAIT jouent un rôle bénéfique dans la réponse immunitaire dirigée contre le pneumocoque. Il serait intéressant d'étudier si ces données sont également vraies dans le cadre de patients présentant une co-infection ou une surinfection. La suite de ce travail de thèse a permis d'identifier certains mécanismes d'activations et fonctions des cellules impliqués dans l'effet protecteur des lymphocytes MAIT contre *S. pneumoniae*.

Partie II : Mécanismes d'activation et profils fonctionnels des lymphocytes MAIT dans un modèle d'infection aiguë à *S. pneumoniae*

L'étude de la biologie des lymphocytes MAIT a longtemps été restreinte par la rareté de ces cellules chez les souris communes de laboratoire, rendant leur analyse complexe. Le développement de la lignée congénique murine B6-MAIT^{CAST} constitue une avancée majeure, permettant de se rapprocher des taux de lymphocytes MAIT retrouvés chez l'Homme (Cui et al. 2015).

L'implication des lymphocytes MAIT dans la pneumonie à pneumocoque a été récemment explorée par l'équipe de Mitchell Kronenberg. Dans un modèle expérimental

utilisant des souris C57Bl/6j, il a été montré que ces cellules ne semblent pas être impliquées dans la capacité de l'hôte à contenir/éliminer le pneumocoque (Murray et al. 2022). Bien que les lymphocytes MAIT soient capables de produire de l'IL-17A en réponse au pneumocoque, il a été proposé que ces cellules présentent une redondance fonctionnelle avec les lymphocytes γδT (Hartmann et al. 2018; Murray et al. 2022). De façon intéressante, ces travaux mettent en lumière la notion de compétition de niche entre les lymphocytes T innés. Ces derniers partagent de nombreux facteurs impliqués dans leur développement, leur maturation périphérique, ainsi que leur activation. Récemment, il a été montré que l'absence simultanée de lymphocytes iNKT et γδT chez des souris *Cd1d*$^{-/-}$*Tcrd*$^{-/-}$ conduit à l'augmentation des lymphocytes MAIT suggérant d'une part, l'existence de mécanismes compensateurs entre ces trois populations, et d'autre part, la présence d'une compétition de niche (C. Xu et al. 2023). Bien que les mécanismes sous-jacents restent à élucider, l'hypothèse d'une compétition entre les lymphocytes γδT et les lymphocytes MAIT pourrait expliquer la redondance fonctionnelle des lymphocytes MAIT observée au cours d'une infection pneumococcique, chez les souris C57Bl/6j, qui présentent une faible fréquence de ces cellules. Plus précisément, la disponibilité limitée de médiateurs inflammatoires, tels que l'IL-1β et l'IL-23, pourrait restreindre l'activation des lymphocytes MAIT, rendant leur contribution secondaire par rapport aux lymphocytes γδT. Ainsi, ces données soulignent l'importance du choix du modèle murin dans l'analyse des lymphocytes MAIT dans différents contextes biologiques et pathologiques.

Dans ce contexte, l'étude des lymphocytes MAIT dans des souris B6-MAIT^{CAST} comparés à des souris B6-MAIT^{CAST} x *Mr1*$^{-/-}$ a permis de mettre en évidence l'effet bénéfique de ces cellules dans la réponse dirigée contre *S. pneumoniae*. Par la suite, nous avons souhaité compléter ces travaux en réalisant des études de transfert de lymphocytes MAIT dans des souris C57Bl/6j WT ou *Mr1*$^{-/-}$ (**Figure 13**).

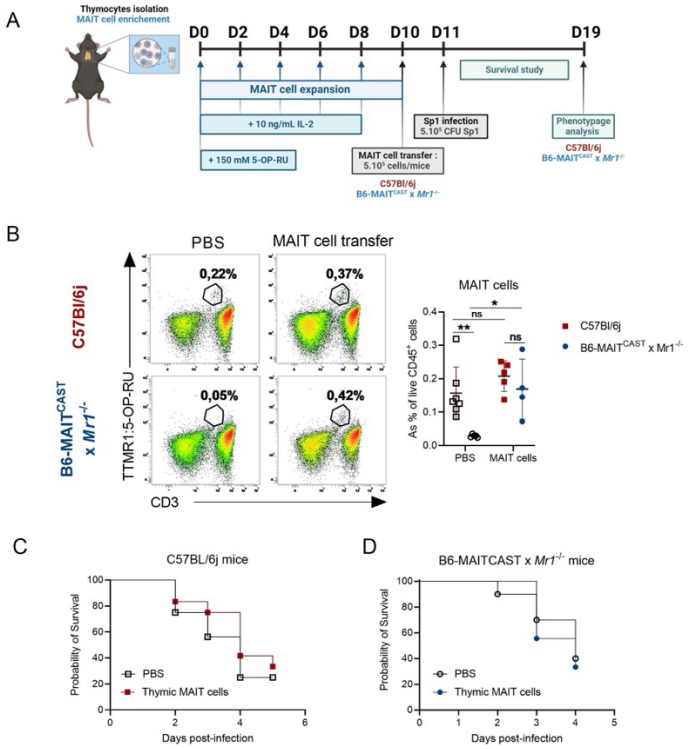


Figure 13 : Étude du transfert de lymphocytes MAIT expandus à partir de thymus chez des souris C57Bl/6j et des souris B6-MAIT^{CAST} x Mr1$^{-/-}$ infectées par S. pneumoniae. (A) Schéma du protocole d'expansion et de transfert d'après le protocole de du Halgouet, Darbois, Alphonse, et al. 2023. (B) Représentation des dot plot des lymphocytes MAIT et analyse de la fréquence des lymphocytes MAIT, 9 jours après le transfert ou non de lymphocytes MAIT chez les souris infectées. Valeurs individuels, moyenne ± écart type. (C) Étude de la survie des souris C57Bl/6j (panel de gauche) et des souris B6-MAIT^{CAST} x Mr1$^{-/-}$ infectées. Données représentatives d'une expérience.

En raison du faible nombre de ces cellules chez la souris, des protocoles d'expansion *in vivo* et *ex vivo* ont été développés (Chen et al. 2017; du Halgouet, Darbois, Alkobtawi, et al. 2023). Dans ce travail de thèse, les lymphocytes MAIT d'origine thymique ont été expandus *ex vivo*, puis transférés dans des souris C57Bl/6j WT et *Mr1*$^{-/-}$, comme illustré dans la **Figure 13-A**. Une analyse par cytométrie de flux a montré que les souris ayant reçu des lymphocytes MAIT, 9 jours auparavant, présentent une augmentation non significative de ces cellules chez les souris C57Bl/6j. Concernant les souris *Mr1*$^{-/-}$, le marquage avec le tétramère 5-OP-RU a permis d'identifier des lymphocytes MAIT dans le poumon, confirmant la validité de notre protocole d'expansion et de transfert (**Figure 13-B**). De façon inattendue, le transfert de lymphocytes MAIT dans ces deux modèles murins n'améliore pas la survie des souris comparées aux groupes contrôles (**Figure 13-C, D**). Nous avons émis l'hypothèse que l'origine tissulaire des cellules expandues pourrait jouer un rôle déterminant dans certains modèles expérimentaux. Bien que les mécanismes de maturation périphérique ne soient pas encore bien définis, les lymphocytes MAIT présentent des profils transcriptionnels distincts

aux tissus de résidence (Salou et al. 2018). Ainsi, l'intégration de signaux par les lymphocytes MAIT au niveau du poumon pourrait jouer un rôle important dans les fonctions bénéfiques de ces derniers via l'acquisition d'un profil fonctionnel spécialisé dans la réponse anti-pneumocoque. Des travaux supplémentaires incluant le transfert de lymphocytes MAIT expandus à partir du poumon permettraient de répondre à cette question. Néanmoins, l'origine des cellules expandues ne constitue pas la seule explication possible aux résultats préliminaires (**Figure 13-C, D**). Une caractérisation fonctionnelle des cellules expandues est indispensable pour s'assurer que ces dernières sont capables de répondre à divers stimuli (Ags et cytokines).

Implication des différentes sous-populations de lymphocytes MAIT au cours d'une pneumonie à pneumocoque

La diversité phénotypique des lymphocytes MAIT peut être caractérisée par l'expression de facteurs de transcription impliqués dans la polarisation de phénotype MAIT17 ou MAIT1. Chez la souris, la répartition de ces sous-populations est variable selon le tissu, à titre d'exemple, le poumon est principalement constitué de lymphocytes MAIT17 (Rahimpour et al. 2015; Salou et al. 2018).

Nos analyses transcriptomiques confirment que les lymphocytes MAIT17 représentent le sous-type prédominant de ce compartiment cellulaire dans le poumon de souris naïves et infectées. De façon intéressante, cinq clusters de lymphocytes MAIT17 ont été identifiés dont deux clusters (MAIT17e et MAIT17-ISG) sont induits à la suite de l'infection au pneumocoque. Certains gènes pouvant être impliqués dans la réponse antimicrobienne sont fortement exprimés dans ces deux clusters. Le cluster MAIT17e exprime notamment les gènes *Gzmb* et *Il22*. Ainsi, l'IL-22 joue un rôle bénéfique dans le contrôle de la charge bactérienne notamment en favorisant l'opsonophagocytose du pneumocoque via la molécule du complément C3 (Trevejo-Nunez et al. 2016). La présence du cluster MAIT17e, nous a amené à nous poser la question suivante : cette signature transcriptionnelle est-elle spécifique d'une infection au pneumocoque, ou bien reflète t-elles une réponse plus générale à une infection respiratoire de diverses origines ? Pour explorer cette hypothèse, nous avons recueilli les données transcriptomiques de lymphocytes MAIT provenant de souris C57Bl/6j infectées avec une souche de pneumocoque de sérotype 3, 10 heures post-infection (Riffelmacher et al. 2023) (**Figure 14-A-C**). Il est important de noter que cette étude comparative comprend des limites de par les différences du modèle murin et du sérotype bactérien. En outre, la faible fréquence de lymphocytes MAIT chez la souris C57Bl/6j restreint une analyse transcriptomique solide.

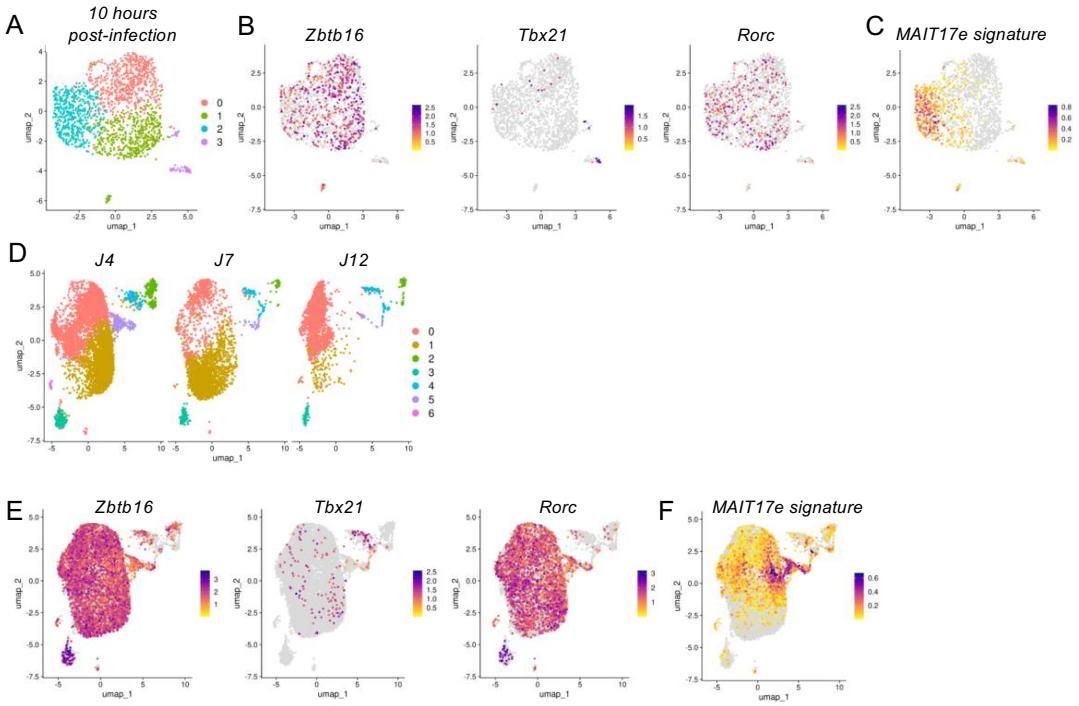


Figure 14 : Étude comparative des signatures transcriptionnelles des lymphocytes MAIT collectés à la suite d'une infection pneumococcique par la souche URF918, sérotype 3 Riffelmacher et al. 2023 (A-C) ou d'une infection grippale par la souche influenza A/Scotland/74, H3N2, à différents temps (D-F). (A, D) Identification des clusters de lymphocytes MAIT. (B, E) Expression des gènes Zbtb16, Tbx21 et Rorc. (C, F) Expression de la signature MAIT17e.

Dans un premier temps, nous avons pu observer qu'à l'instar de nos données, plusieurs clusters de MAIT17 sont retrouvés chez les souris C57Bl/6j infectées (**Figure 14-A-B**). Néanmoins, l'absence d'expression de *Zbtb16* et *Rorc*, codant respectivement les facteurs de transcription PLZF et Rorγt, sur un grand nombre de cellules suggère que le faible nombre de lymphocytes MAIT du jeu de données et la puissance du séquençage ne permet pas une identification fiable des différents clusters de lymphocytes MAIT. Par ailleurs, nous avons ensuite généré deux signatures transcriptionnelles basée sur les 100 gènes les plus déterminants du cluster MAIT17e identifié dans notre étude. Nous avons ainsi mis en évidence que la signature MAIT17e est surexprimée dans le cluster 0 des données de Riffelmacher (**Figure 14-C**). Ces analyses suggèrent que ce profil transcriptomique est partagé entre différents modèles expérimentaux de pneumonies à pneumocoque, et qu'il pourrait contribuer à la réponse immunitaire dirigée contre *S. pneumoniae*.

Par la suite, nous avons étudié la présence de ces clusters dans un contexte de pneumonie virale. Ces analyses ont été réalisées en utilisant des données non publiées du laboratoire, obtenues à différents stades d'une infection grippale sévère chez des souris B6-

MAIT^{CAST} (**Figure 14-D-F**). Même si notre analyse préliminaire nécessite une identification plus précise des clusters, nous avons pu définir plusieurs clusters de MAIT17 (cluster 0, 1, 3, 5, 6) et un cluster de MAIT1 (cluster 4). Les résultats ont montré, qu'après quatre jours d'infection grippale, le profil transcriptomique caractéristique du cluster MAIT17e est retrouvé dans les clusters de MAIT17 : 0, 1 et 5 (**Figure 14-D**). En outre, cette signature s'atténue dans les stades plus tardifs de persistance inflammatoire et de résolution, suggérant que ce cluster peut être influencé par un environnement inflammatoire spécifique.

Ces études comparatives ont ainsi montré que le cluster MAIT17e n'est pas spécifique d'une infection au pneumocoque, mais qu'elle est induite dans diverses pathologies infectieuses respiratoires. À ce titre, il serait intéressant d'étudier ces signatures transcriptionnelles plus largement dans des pathologies inflammatoires touchant d'autres tissus.

Contribution de la voie d'activation sur les fonctions protectrices des lymphocytes MAIT

Divers travaux ont montré que la nature du signal d'activation conduit à l'expression commune ou spécifique de certains gènes par les lymphocytes MAIT (Hinks et al. 2019). En guise d'exemple, nous avons montré que chez la souris, la production d'IL-17A n'est pas dépendante d'un signal TCR, mais que celle-ci semble être dépendante de la reconnaissance de l'IL-1β et de l'IL-23. Bien que les mécanismes antimicrobiens précis des lymphocytes MAIT ne soient pas encore définis, nous avons émis l'hypothèse que les fonctions protectrices sont associées à des signaux de la réponse innée.

Dans un premier temps, nous envisageons d'étudier la contribution du TCR sur des fonctions effectrices des lymphocytes MAIT à travers différentes approches. La première a pour objectif de comparer le contrôle de la charge bactérienne entre une souche de pneumocoque déplétée pour l'opéron riboflavine et une souche parentale chez des souris B6-MAIT^{CAST}. Dans une seconde approche, nous étudierons ce questionnement en utilisant le protocole de transfert des lymphocytes MAIT pulmonaires chez des souris B6-MAIT^{CAST} x *Mr1*$^{-/-}$ infectées par le pneumocoque (du Halgouet, Darbois, Alphonse, et al. 2023).

Comme énoncé précédemment, nous suggérons que les fonctions protectrices des MAIT17 sont principalement contrôlées par des signaux cytokiniques produits lors de l'infection pneumococcique. Nous souhaitons confirmer cette hypothèse en réalisant une délétion spécifique de certains gènes codant des récepteurs de cytokines, par une approche de CRISPR-Cas9, sur des lymphocytes MAIT expandus, suivis d'un transfert adoptif chez des

souris B6-MAIT^{CAST} x *Mr1*$^{-/-}$. Outre ces questionnements sur la contribution des voies d'activation sur les fonctions effectrices des lymphocytes MAIT au cours de pneumonies à pneumocoques, ces études pourront permettre d'identifier des clusters impliqués dans l'effet protecteur et ainsi affiner l'identification de facteurs participant à la régulation de l'activité fonctionnelle des phagocytes.

MIF (*Macrophage migration inhibitory factor*) une protéine prometteuse dans l'orchestration de la réponse immunitaire dirigée contre le pneumocoque

Les lymphocytes MAIT possèdent la capacité de produire un large spectre de médiateurs immunomodulateurs. En accord avec la littérature, nous avons montré que les lymphocytes MAIT sont capables de produire rapidement de l'IL-17A en réponse à *S. pneumoniae* (Hartmann et al. 2018; Murray et al. 2022). Contrairement aux lymphocytes γδT, la production d'IL-17A par les lymphocytes MAIT n'est pas nécessaire au recrutement de neutrophiles, illustrant une fonction redondante de ces cellules avec les lymphocytes γδT (Maya Hassane et al. 2020). Ces travaux de thèse n'ont pas permis d'identifier les mécanismes protecteurs propres aux lymphocytes MAIT. Néanmoins, nos études préliminaires suggèrent que la protéine MIF peut constituer un facteur clé dans la régulation des fonctions des neutrophiles et macrophages, essentiels à la clairance bactérienne (**Figure 15**).

La protéine MIF est une cytokine pléiotropique impliquée dans divers processus de la réponse immunitaire innée et adaptative. Elle intervient notamment dans la production de médiateurs inflammatoire (e.g. TNF-α, IL-1β), la surexpression de TLR4 ou bien encore le recrutement et l'activation de neutrophiles, de macrophages et de lymphocytes (Sumaiya et al. 2022). Ces multiples fonctions sont induites suite à l'interaction de MIF avec ces différents récepteurs tels que CD74, CXCR2, CXCR4 et CXCR7 (Bernhagen et al. 2007). Dans un contexte d'infection au pneumocoque, il a été montré que MIF participe à la clairance bactérienne durant la phase de colonisation de *S. pneumoniae* au niveau du nasopharynx, en favorisant l'influx de macrophage au site de l'infection (Das et al. 2014). Par opposition, des travaux ont décrit que la concentration élevée de MIF est associée à un risque accru de méningites pneumococciques (Doernberg et al. 2011; Savva et al. 2016). Ces données supposent que MIF possède des effets bénéfiques ou délétères dans différentes pathologies pneumococcique.

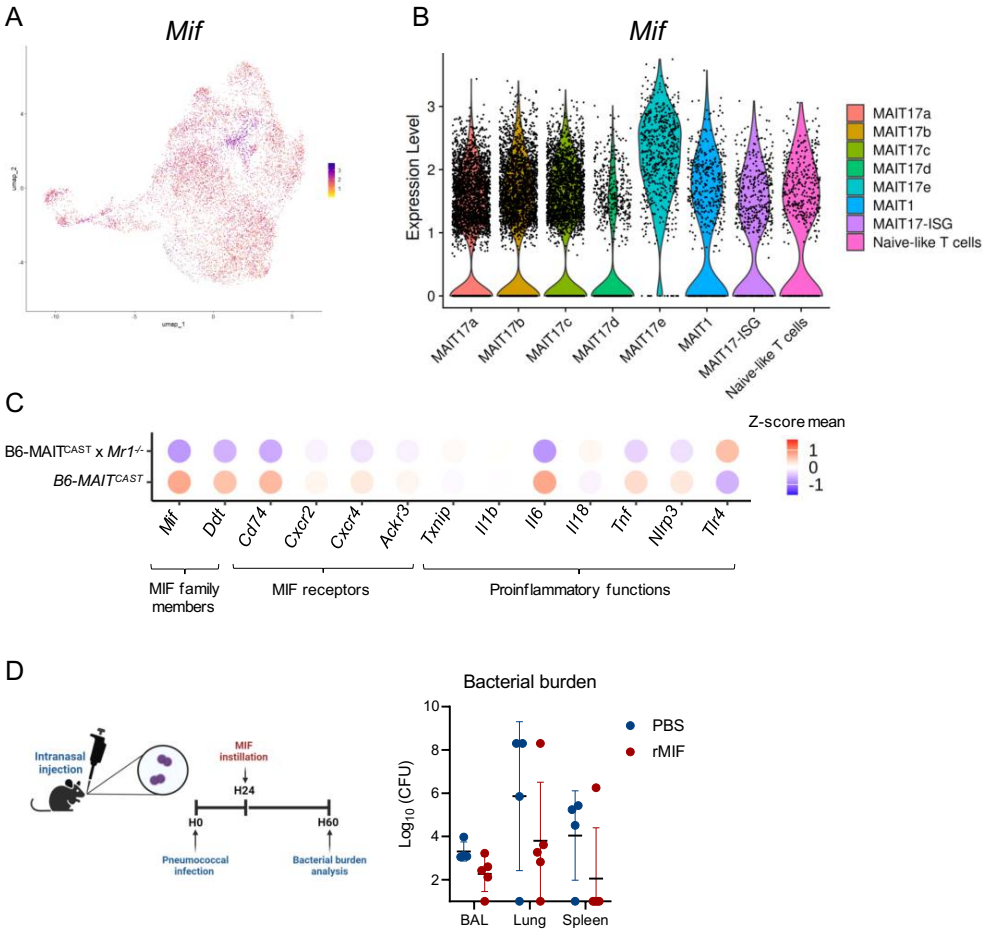


Figure 15 : Étude de l'expression de Mif par les lymphocytes MAIT et de sa contribution dans la réponse anti-pneumocoque. (A-B) Visualisation de l'expression de Mif dans les différents clusters de lymphocytes MAIT par UMAP (A) et « violin plot » (B).(C) Expression des gènes associés à MIF dans le poumon total, 48 heures post-infection, des souris B6-MAIT^{CAST} et B6-MAIT^{CAST} x Mr1$^{-/-}$. Moyenne du Z score calculée sur 3 souris par groupe. (D) Étude de la charge bactérienne dans le BAL, le poumon et la rate provenant de souris B6-MAIT^{CAST} x Mr1$^{-/-}$ infectées par une DL50 de pneumocoque, avec ou sans traitement de la protéine recombinante MIF. Données représentatives d'une expérience. Valeurs individuels, moyenne ± écart type.

De façon intéressante, nos analyses transcriptomiques ont montré que le gène *Mif* est exprimé par la majorité des clusters de lymphocytes MAIT (**Figure 15-A**). En outre, il est important de souligner que le cluster MAIT17e, induit spécifiquement à la suite de l'infection, surexprime *Mif* en comparaison avec les autres clusters (**Figure 15-B**). Ces données suggèrent que les lymphocytes MAIT sont une source de MIF, capable d'activer les fonctions des neutrophiles. À ce titre, il a été montré que MIF participe aux fonctions oxydatives des neutrophiles lors de la phagocytose (Schindler et al. 2021). En accord avec nos données de « *single cell RNA sequencing* », nous avons montré par une approche d'analyse transcriptomique sur le poumon total de souris B6-MAIT^{CAST}, une surexpression de multiples gènes associés à la reconnaissance de MIF tels que *Cd74, Cxcr4,* mais également à ses fonctions pro-inflammatoires (*Tnf*, *Il6 et Nlrp3*), impliquées dans l'activation des neutrophiles

(**Figure 15-C**). Nous avons également démontré, dans une étude préliminaire, qu'un traitement des souris B6-MAIT^{CAST} x *Mr1*$^{-/-}$ avec de la protéine MIF recombinante améliore le contrôle de la charge bactérienne (**Figure 15-D**). Bien que des analyses complémentaires soient nécessaires, nos premiers résultats suggèrent que les fonctions protectrices des lymphocytes MAIT pourraient être en partie régulées par la protéine MIF. Cette hypothèse pourrait alors expliquer l'altération de production de TNF-α observée par les neutrophiles et les macrophages chez les souris B6-MAIT^{CAST} x *Mr1*$^{-/-}$ infectées par le pneumocoque.

Plusieurs approches sont envisagées pour confirmer l'hypothèse d'une participation de MIF dans les fonctions protectrices des lymphocytes MAIT. La première consiste à déplèter le gène *Mif* chez les lymphocytes MAIT par une approche de modification génétique CRISPR-Cas9. Ces cellules *Mif*$^{-/-}$ pourront ainsi être transférées chez la souris pour évaluer la contribution de ce facteur dans la réponse anti-pneumocoque. La seconde stratégie serait de croiser une souris *Mif*$^{flox/flox}$ avec des souris B6-MAIT^{CAST}PLZF-Cre^{+}, induisant une déplétion de *Mif* notamment chez les populations de lymphocytes T innées.

Ce travail de thèse a démontré pour la première fois que les lymphocytes MAIT jouent un rôle bénéfique dans la réponse immunitaire contre une bactérie Gram positif. De plus, nos données transcriptomiques constituent une ressource précieuse pour identifier plus précisément les mécanismes sous-jacents aux fonctions protectrices des lymphocytes MAIT. Toutefois, il est important de reconnaitre les limites de notre modèle expérimental murin lorsque nous voulons transposer ces résultats à l'Homme. Tout d'abord, une différence notable entre les deux modèles réside dans le biais phénotypique apparenté au Th17, qui est particulièrement retrouvé chez la souris. En outre, notre modèle d'infection aiguë ne reflète pas totalement l'inflammation persistante observée chez les patients admis en service de réanimation. Il est également important de noter qu'une antibiothérapie est rapidement administrée chez les malades. Malgré ces limitations, les études translationnelles offrent la possibilité d'identifier des facteurs candidats chez la souris pouvant être par la suite explorés chez l'Homme et cibler à des fins thérapeutiques. Bien que l'antibiorésistance ne soit actuellement pas un problème de santé publique dans les pneumonies à pneumocoque, l'émergence de souches résistantes de *S. pneumoniae*, impliquée dans des infections invasives, a conduit l'OMS a classé le pneumocoque dans les 14 pathogènes de surveillance prioritaire. Ainsi, le développement de

nouvelles stratégies thérapeutiques constitue un enjeu majeur dans la prise en charge du pneumocoque par le système immunitaire.

Partie III : Étude du potentiel immunothérapeutique des lymphocytes MAIT

Leurs caractéristiques fonctionnelles et l'absence de réactivité allogénique constituent un atout majeur pour le développement de nouvelles stratégies thérapeutiques basées sur les lymphocytes MAIT. Depuis la découverte des ligands des lymphocytes MAIT, divers travaux ont mis en lumière le potentiel immunothérapeutique prometteur de cette population lymphocytaire dans diverses pathologies. De façon intéressante, il a été démontré qu'un signal TLR est indispensable à l'accumulation des lymphocytes MAIT dans le poumon de souris traitées de façon répétée avec du 5-OP-RU (Chen et al. 2017). Dans la dernière partie de ce travail de thèse, nous avons montré qu'une administration prophylactique unique de 5-OP-RU suffit à protéger les souris contre une infection létale à *S. pneumoniae*. Néanmoins, peu d'études ont exploré les mécanismes associés à la stimulation du 5-OP-RU chez la souris.

Dans un premier temps, nous avons émis l'hypothèse qu'une instillation intranasale de 5-OP-RU peut conduire à l'activation des lymphocytes MAIT locaux (**Figure 16-A-C**). Nous avons également caractérisé le profil d'activation des lymphocytes MAIT dans le foie, la rate et les ganglions lymphatiques inguinaux. En accord avec la littérature (Chen et al. 2017), nos données préliminaires montrent que les lymphocytes MAIT ne semblent pas proliférer en réponse au ligand seul (**Figure 16-A**). Toutefois, une étude cinétique permettra de confirmer ces résultats, en utilisant notamment un marqueur de prolifération tel que Ki-67. De façon intéressante, l'acquisition du marqueur d'activation CD69 par les lymphocytes MAIT est rapide et transitoire dans l'ensemble des tissus analysés (**Figure 16-B**). Il est important de souligner que les lymphocytes MAIT hépatiques présentent une augmentation drastique de l'expression de CD69 comparée aux autres tissus. Cette forte activation est probablement liée à la fréquence plus élevée de ces cellules dans le foie, ce qui pourrait conduire à la production plus importante de signaux activateurs innés, mais également d'Ags endogènes. Concernant la production d'IL-17A par les lymphocytes MAIT, des données similaires sont observées (**Figure 16-C**). Bien qu'aucune quantification des ligands n'ait été réalisée, il a été récemment démontré que le 5-OP-RU est capable de diffuser à travers les muqueuses (El Morr et al. 2024; Legoux, Bellet, et al. 2019). En conséquence, une administration de 5-OP-RU peut conduire à l'activation systémique des lymphocytes MAIT. Toutefois, il reste à déterminer si cette activation est modulée par le ligand ou via un effet « *by-stander* » (*e.g.* cytokines activatrices) résultant de la réponse induite au niveau pulmonaire.

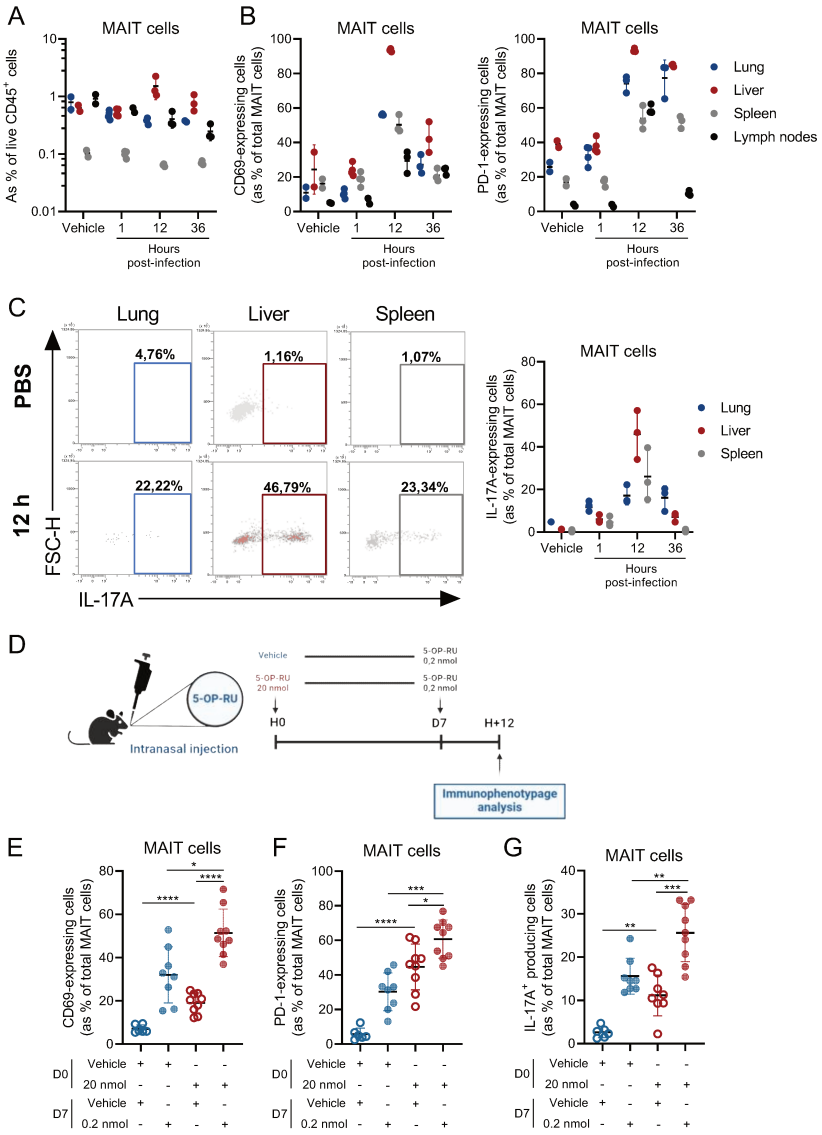


Figure 16 : Caractérisation du profil d'activation des lymphocytes MAIT après administration de 5-OP-RU chez la souris (A-C) Analyse de la fréquence relative des lymphocytes MAIT (A), de leur activation via l'expression de CD69 et de PD-1 (B) et de la production d'IL-17A (C) dans différents tissus chez la souris B6-MAIT^{CAST}. Données représentatives d'une expérience. (D-G) Étude de l'activation des lymphocytes MAIT en réponse à une administration unique ou répétée de 5-OP-RU chez des souris C57Bl/6j. (D) Schéma du protocole de stimulation par l'Ag des lymphocytes MAIT. (E-G) Expression relative de CD69 (E), de PD-1 (F) et de l'IL-17A(G). Valeurs individuels, moyenne ± écart type.

Par ailleurs, l'augmentation du marqueur PD-1 persiste dans le temps (**Figure 16-B**). Des travaux réalisés sur les iNKT ont démontré qu'une forte dose d'α-GalCer conduit à un phénotype d'anergie associé à l'augmentation de l'expression de PD-1 (Barthelemy et al. 2017; Parekh et al. 2005). Concernant les lymphocytes MAIT, des phénomènes d'anergie ont déjà été décrits dans diverses pathologies altérant ainsi leurs fonctions (Rodin et al. 2021; Shaler et al. 2017). Dans ce contexte, nous avons analysé l'impact d'une dose élevée de 5-OP-RU ainsi que l'effet d'administrations répétées de cet antigène sur les fonctions des lymphocytes MAIT

(**Figure 16-D**). Nous avons montré qu'une forte dose de 5-OP-RU ne semble pas altérer les capacités fonctionnelles des lymphocytes MAIT au regard de l'expression de CD69, de PD-1 et d'IL-17A (**Figure 16-E -G**), même si une dose forte semble induire une down-modulation du TCR. De façon très intéressante, nous avons observé que l'instillation répétée de 5-OP-RU conduit à une réponse amplifiée des lymphocytes MAIT, suggérant que la primostimulation induit un état plus activé des lymphocytes MAIT pouvant s'apparenter à un phénotype « mémoire » de ces cellules. Ce phénotype, appelé « *memory like* » ou « *antigen adapted* » a déjà été décrit dans la littérature après différentes infections et reste à mieux caractériser, car les lymphocytes MAIT possèdent déjà un phénotype mémoire à la sortie du thymus (Chen et al. 2017; Riffelmacher et al. 2023; Wang et al. 2018; Zhao et al. 2021). Ces résultats sont cohérents avec le protocole de vaccination majoritairement utilisé dans la littérature qui consiste à administrer quatre doses de 5-OP-RU à différents temps. Plus précisément, cette stratégie de vaccination est caractérisée par une forte activation des lymphocytes MAIT et associée à des fonctions protectrices dans diverses pathologies (López-Rodríguez et al. 2023; A. G. Nelson et al. 2023; Wang et al. 2018, 2019). Ainsi, nos données ont montré que contrairement aux lymphocytes iNKT, les lymphocytes MAIT ne semblent pas présenter de phénotype d'anergie à la suite d'injections fortes et répétées de 5-OP-RU, renforçant leur potentiel prometteur en tant que cible thérapeutique.

Dans un contexte thérapeutique ciblé, les détails de la réponse immunitaire innée induite par le 5-OP-RU ont été très peu décrits. Nous avons alors souhaité caractériser l'activation des deux autres populations de lymphocytes T innés impliqués dans la réponse anti-pneumocoque (**Figure 17**).

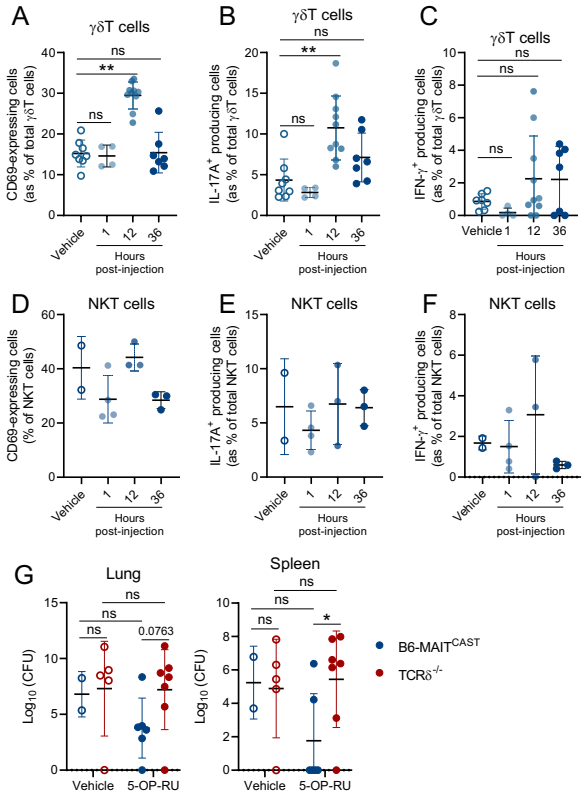


Figure 17 : Étude de l'activation des lymphocytes γδT (A-C) et iNKT pulmonaires (D-F) après l'administration de 5-OP-RU chez la souris et de l'implication des γδT dans la protection contre le pneumocoque. Caractérisation de l'expression relative de CD69 (A, D) et la production d'IL-17A (B, E) et d'IFN-γ (C, F). Données représentatives de deux expériences pour la caractérisation des lymphocytes γδT et d'une expérience pour les lymphocytes iNKT (G) Quantification de la charge bactérienne dans le poumon (panel de gauche) et la rate (panel de droite) de souris B6-MAIT^{CAST} et TCRd$^{-/-}$. Données représentatives d'une expérience. Valeurs individuels, moyenne ± écart type.

L'administration de 5-OP-RU chez la souris est suffisante pour activer des lymphocytes γδT similaire à celui observé chez les lymphocytes MAIT. En effet, nous observons, dès 12 h, une augmentation de l'expression de CD69 par les lymphocytes γδT associée à une production importante d'IL-17A (**Figure 17-A-B**). En outre, cette population ne produit pas d'IFN-γ (**Figure 17-C**). Les données préliminaires concernant les lymphocytes iNKT ne montrent aucune activation après le traitement (**Figure 17-D-E**). Il n'est cependant pas exclu qu'une réponse tardive puisse être observée. De façon très intéressante, l'ensemble de ces données mettent en lumière un mécanisme de transactivation entre les lymphocytes γδT et MAIT,

jusqu'ici inconnu. Toutefois, il est important de noter que certaines sous-populations de lymphocytes γδT sont capables de reconnaitre la molécule MR1, indépendamment des ligands tels que le 5-OP-RU ou le 6-FP (Le Nours et al. 2019; Rice et al. 2021). L'hypothèse d'une activation induite par la reconnaissance atypique de MR1 via certains TCR γδ doit être explorée. Une étude complémentaire basée sur l'administration d'ac-6-FP, un ligand inhibiteur des lymphocytes MAIT, pourrait fournir des éléments de réponse quant à cette liaison atypique des TCR γδ avec MR1. En effet, la formation du complexe ac-6-FP-MR1 conduit à l'expression à la surface cellulaire de MR1 sans induire l'activation des lymphocytes MAIT. Néanmoins, il est peu probable que l'activation des lymphocytes γδT, dans ce contexte, soit exclusivement lié à une réactivité de leur TCR avec MR1. Ainsi, la caractérisation d'un mécanisme de transactivation entre ces deux populations lymphocytaires serait une découverte importante non seulement pour le développement de nouvelles stratégies thérapeutiques, mais également pour l'étude de la biologie des lymphocytes T innés. Il est à noter, que le laboratoire a déjà pu mettre en évidence ce type de transactivation dans le contexte d'une réponse induite par l' α-GalCer (Chow et al. 2014).

Par la suite, nous nous sommes interrogés sur la contribution de cette transactivation des lymphocytes γδT dans l'effet protecteur du 5-OP-RU dans un contexte de pneumonies à pneumocoque. De manière particulièrement intéressante, nos données préliminaires suggèrent que les lymphocytes γδT jouent un rôle central dans la protection contre le pneumocoque des souris traitées avec du 5-OP-RU (**Figure 17-G**). En outre, les fonctions protectrices associées aux lymphocytes MAIT chez les souris B6-MAIT^{CAST} semblent s'orienter davantage vers des propriétés immunomodulatrices, plutôt que vers des fonctions antimicrobiennes directes. Cette réponse contribue notamment au recrutement des neutrophiles, un phénomène dans lequel les lymphocytes γδT pourraient jouer un rôle clé via leur synthèse rapide d'IL-17A. Cette hypothèse reste à évaluer notamment via des expériences de transfert adoptif.

Toutefois, il est important de souligner que notre approche prophylactique dans un contexte de pneumonies à pneumocoque n'est pas transposable chez l'Homme. En effet, les patients hospitalisés dans le service de réanimation pour une pneumonie sévère sont déjà infectés au moment de leur admission. Par ailleurs, notre protocole thérapeutique comporte un intervalle court entre l'administration du 5-OP-RU et l'infection à *S. pneumoniae*, limitant l'évaluation de l'effet thérapeutique des lymphocytes MAIT sur le long terme. À ce titre, nous envisageons d'administrer du 5-OP-RU plus en amont de l'infection afin de déterminer si

l'effet protecteur observé à court terme est conservé après une pré-activation des lymphocytes MAIT plus éloignée de l'infection. De plus, nous caractériserons l'activité fonctionnelle des lymphocytes MAIT vis-à-vis d'autres acteurs cellulaires, indispensables à la réponse anti-pneumocoque. Ces stratégies thérapeutiques pourront, par ailleurs, être étudiées dans d'autres contextes de pathologies respiratoires.

L'instabilité des ligands activateurs des lymphocytes MAIT représente, à ce jour, un obstacle majeur au développement de stratégies thérapeutiques ciblant spécifiquement cette population de lymphocytes T innées. Par conséquent, de nombreuses équipes se sont focalisées sur la synthèse de nouveaux ligands activateurs stables de ces cellules. Dans ce contexte, une collaboration a été créée avec une équipe de chimistes, dirigée par le Dr Philipp Klahn (Université de Göteborg, Suède). En s'appuyant sur les travaux de Mak et ses collègues, deux molécules synthétiques ont été développées, conservant la structure générale du 5-OP-RU notamment avec la queue ribityl qui interagit avec le TCR des lymphocytes MAIT (**Figure 18-A**) (Mak et al. 2017).

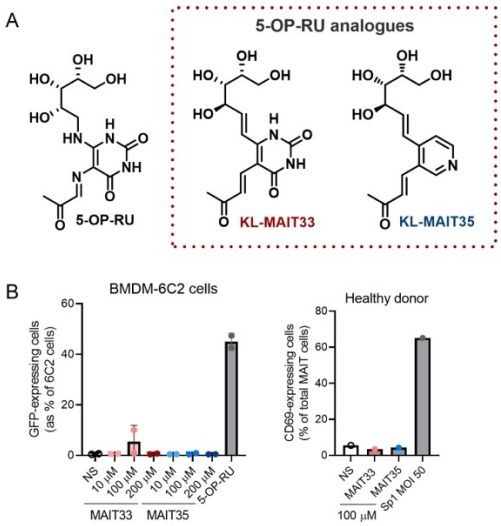


Figure 18 : Développement et caractérisation du potentiel d'activation d'analogue du 5-OP-RU. (A) Structure chimique du 5-OP-RU et des molécules analogues synthétisées : KL-MAIT33 et KL-MAIT35. (B) Étude in vitro du potentiel activateur de KL-MAIT33 (en rouge) et de KL-MAIT35 (en bleu).

Malheureusement, aucune activation dépendante de la voie du TCR n'a pu être identifiée dans des modèles de coculture *in vitro* (**Figure 18-B**). Ces expériences utilisaient soit une lignée d'hybridome exprimant le TCR des lymphocytes MAIT (6C2-MAIT-NFAT-GFP) mis en contact avec des macrophages dérivés de la moelle osseuse (BMDM), stimulés avec nos composés synthétiques, soit des cellules mononuclées du sang périphérique (PBMC) de donneurs sains. Bien que ces analogues synthétiques du 5-OP-RU ne révèlent pas être des

ligands activateurs, il est probable qu'ils puissent néanmoins se lier à MR1 et agir comme ligands compétitifs du 5-OP-RU. Si cela s'avère exact, ces composés pourraient être exploités dans des modèles où les lymphocytes MAIT participent à la pathologie afin d'inhiber leur activation. En accord avec la littérature, ces résultats illustrent la complexité du développement de molécules synthétiques stables qui soient non seulement capables de se lier à MR1, mais également capables d'interagir avec le TCR des lymphocytes MAIT pour conduire à une activation forte. De façon alternative, nous allons également évaluer le potentiel protecteur de nanobodies permettant d'engager et d'activer sélectivement le TCR des lymphocytes MAIT (Nicholas Gherardin, Université de Melbourne, Australie). Ces nanobodies existent en version murine et humaine.

Outre le potentiel thérapeutique des lymphocytes MAIT, la capacité de ces cellules à interagir avec diverses cellules immunitaires, comme les lymphocytes B et les cellules dendritiques, représente un atout majeur dans le développement de nouvelles stratégies vaccinales (Bennett et al. 2017; Leung et al. 2014; Rahman et al. 2020). Il a récemment été montré qu'une fréquence élevée de lymphocytes MAIT chez des personnes vaccinées contre la SARS-CoV2 est associée à une meilleure réponse humorale (Marzano et al. 2023). En outre, l'administration chez la souris de 5-OP-RU, comme adjuvant, combiné à un antigène viral améliore la réponse humorale et protège efficacement contre une infection grippale (Pankhurst et al. 2023; Rashu et al. 2023). Plus précisément, cette activation conduit à l'interaction des lymphocytes MAIT avec des cellules dendritiques via CD40-CD40L, favorisant ainsi le développement des lymphocytes T_{FH} (Folliculaire Helper), essentiels à l'induction d'une réponse humorale robuste (Pankhurst et al. 2023). Comme nous l'avons abordé dans l'introduction de ce manuscrit, l'émergence de nouvelles souches de pneumocoques, responsables d'infections invasives, souligne l'importance de développer de nouvelles stratégies vaccinales. Ainsi, en collaboration avec l'équipe du Dr Cyrille Grandjean (Université de Nantes), nous caractériserons la contribution des lymphocytes MAIT dans une approche vaccinale anti-pneumococcique combinant un glycoconjuqué (basé sur la lipoprotéine conservée PsaA (*Pneumococcal surface adhesin A*) et le 5-OP-RU (Projet PRC ANR, Sisho).

CONCLUSION

Ce travail de thèse a permis pour la première fois de mettre en évidence le rôle protecteur des lymphocytes MAIT dans un contexte d'infection bactérienne à Gram positif. Bien que les mécanismes moléculaires et cellulaires précis ne soient pas encore définis, nous avons montré que les lymphocytes MAIT présentent des fonctions protectrices non redondantes avec les autres populations de lymphocytes T innées dans la réponse immunitaire contre le pneumocoque. Ces propriétés semblent directement associées à l'activation des neutrophiles et des macrophages participant à la clairance bactérienne.

Par ailleurs, nous avons démontré, dans une approche prophylactique, que le ciblage spécifique des lymphocytes MAIT protège efficacement les souris contre une infection létale par *S. pneumoniae*. Outre l'activation spécifique de cette population cellulaire, nous avons mis en lumière un mécanisme de transactivation entre les lymphocytes γδT et MAIT, indispensable à la protection des souris contre le pneumocoque. Bien que la caractérisation de ce processus soit indispensable pour le développement de nouvelles stratégies thérapeutiques, elle soulève l'hypothèse d'une transactivation de ces cellules à l'homéostasie et dans des contextes pathologiques.

En conclusion, l'ensemble de ces travaux ont montré que les lymphocytes MAIT représentent une population unique impliquée dans l'immunosurveillance du tissu pulmonaire. De plus, ces données confirment que ces cellules sont des cibles particulièrement prometteuses pour le développement de nouvelles stratégies thérapeutiques.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Abdullahi, Osman, Angela Karani, Caroline C. Tigoi, Daisy Mugo, Stella Kungu, Eva Wanjiru, Jane Jomo, et al. 2012. « The Prevalence and Risk Factors for Pneumococcal Colonization of the Nasopharynx among Children in Kilifi District, Kenya ». *PloS One* 7(2): e30787. doi:10.1371/journal.pone.0030787.

Aberdein, J D, J Cole, M A Bewley, H M Marriott, et D H Dockrell. 2013. « Alveolar macrophages in pulmonary host defence – the unrecognized role of apoptosis as a mechanism of intracellular bacterial killing ». *Clinical and Experimental Immunology* 174(2): 193-202. doi:10.1111/cei.12170.

Adams, Walter, Rudra Bhowmick, Elsa N. Bou Ghanem, Kristin Wade, Mikhail Shchepetov, Jeffrey N. Weiser, Beth A. McCormick, Rodney K. Tweten, et John M. Leong. 2020. « Pneumolysin Induces 12-Lipoxygenase-Dependent Neutrophil Migration during Streptococcus Pneumoniae Infection ». *Journal of Immunology (Baltimore, Md.: 1950)* 204(1): 101-11. doi:10.4049/jimmunol.1800748.

Albiger, Barbara, Sofia Dahlberg, Andreas Sandgren, Florian Wartha, Katharina Beiter, Hiroaki Katsuragi, Shizuo Akira, Staffan Normark, et Birgitta Henriques-Normark. 2007. « Toll-like Receptor 9 Acts at an Early Stage in Host Defence against Pneumococcal Infection ». *Cellular Microbiology* 9(3): 633-44. doi:10.1111/j.1462-5822.2006.00814.x.

Albiger, Barbara, Andreas Sandgren, Hiroaki Katsuragi, Ulf Meyer-Hoffert, Katharina Beiter, Florian Wartha, Mathias Hornef, Staffan Normark, et Birgitta Henriques Normark. 2005. « Myeloid Differentiation Factor 88-Dependent Signalling Controls Bacterial Growth during Colonization and Systemic Pneumococcal Disease in Mice ». *Cellular Microbiology* 7(11): 1603-15. doi:10.1111/j.1462-5822.2005.00578.x.

Arredouani, Mohamed, Zhiping Yang, YaoYu Ning, Guozhong Qin, Raija Soininen, Karl Tryggvason, et Lester Kobzik. 2004. « The Scavenger Receptor MARCO Is Required for Lung Defense against Pneumococcal Pneumonia and Inhaled Particles ». *The Journal of Experimental Medicine* 200(2): 267-72. doi:10.1084/jem.20040731.

Attali, Cécile, Claire Durmort, Thierry Vernet, et Anne Marie Di Guilmi. 2008. « The Interaction of Streptococcus Pneumoniae with Plasmin Mediates Transmigration across Endothelial and Epithelial Monolayers by Intercellular Junction Cleavage ». *Infection and Immunity* 76(11): 5350-56. doi:10.1128/IAI.00184-08.

Bai, Li, Shenglou Deng, Rachel Reboulet, Rebecca Mathew, Luc Teyton, Paul B. Savage, et Albert Bendelac. 2013. « Natural Killer T (NKT)-B-Cell Interactions Promote Prolonged Antibody Responses and Long-Term Memory to Pneumococcal Capsular Polysaccharides ». *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 110(40): 16097-102. doi:10.1073/pnas.1303218110.

Baranek, Thomas, Eric Morello, Alexandre Valayer, Rose-France Aimar, Déborah Bréa, Clemence Henry, Anne-Gaelle Besnard, et al. 2017. « FHL2 Regulates Natural Killer Cell Development and Activation during Streptococcus Pneumoniae Infection ». *Frontiers in Immunology* 8: 123. doi:10.3389/fimmu.2017.00123.

Barsac, Emilie, Carolina de Amat Herbozo, Loïc Gonzalez, Thomas Baranek, Thierry Mallevaey, et Christophe Paget. 2021. « Regulation and Functions of Protumoral Unconventional T Cells in Solid Tumors ». *Cancers* 13(14): 3578. doi:10.3390/cancers13143578.

Barthelemy, A., S. Ivanov, J. Fontaine, D. Soulard, H. Bouabe, C. Paget, C. Faveeuw, et F. Trottein. 2017. « Influenza A Virus-Induced Release of Interleukin-10 Inhibits the Anti-Microbial Activities of Invariant Natural Killer T Cells during Invasive Pneumococcal Superinfection ». *Mucosal Immunology* 10(2): 460-69. doi:10.1038/mi.2016.49.

Beiter, Katharina, Florian Wartha, Barbara Albiger, Staffan Normark, Arturo

Zychlinsky, et Birgitta Henriques-Normark. 2006. « An Endonuclease Allows Streptococcus Pneumoniae to Escape from Neutrophil Extracellular Traps ». *Current biology: CB* 16(4): 401-7. doi:10.1016/j.cub.2006.01.056.

Ben Youssef, Ghada, Marie Tourret, Marion Salou, Liana Ghazarian, Véronique Houdouin, Stanislas Mondot, Yvonne Mburu, et al. 2018. « Ontogeny of Human Mucosal-Associated Invariant T Cells and Related T Cell Subsets ». *The Journal of Experimental Medicine* 215(2): 459-79. doi:10.1084/jem.20171739.

Bender, Rose Grace, Sarah Brooke Sirota, Lucien R Swetschinski, Regina-Mae Villanueva Dominguez, Amanda Novotney, Eve E Wool, Kevin S Ikuta, et al. 2024. « Global, regional, and national incidence and mortality burden of non-COVID-19 lower respiratory infections and aetiologies, 1990–2021: a systematic analysis from the Global Burden of Disease Study 2021 ». *The Lancet Infectious Diseases* 24(9): 974-1002. doi:10.1016/S1473-3099(24)00176-2.

Bennett, Michael S, Shubhanshi Trivedi, Anita S Iyer, J Scott Hale, et Daniel T Leung. 2017. « Human mucosal-associated invariant T (MAIT) cells possess capacity for B cell help ». *Journal of Leukocyte Biology* 102(5): 1261-69. doi:10.1189/jlb.4A0317-116R.

Bernhagen, Jürgen, Regina Krohn, Hongqi Lue, Julia L. Gregory, Alma Zernecke, Rory R. Koenen, Manfred Dewor, et al. 2007. « MIF Is a Noncognate Ligand of CXC Chemokine Receptors in Inflammatory and Atherogenic Cell Recruitment ». *Nature Medicine* 13(5): 587-96. doi:10.1038/nm1567.

Bewley, Martin A., Helen M. Marriott, Calogero Tulone, Sheila E. Francis, Timothy J. Mitchell, Robert C. Read, Benny Chain, et al. 2011. « A Cardinal Role for Cathepsin D in Co-Ordinating the Host-Mediated Apoptosis of Macrophages and Killing of Pneumococci ». *PLOS Pathogens* 7(1): e1001262. doi:10.1371/journal.ppat.1001262.

Bolte, Fabian J., Ashley C. O'Keefe, Lauren M. Webb, Elisavet Serti, Elenita Rivera, T. Jake Liang, Marc Ghany, et Barbara Rehermann. 2017. « Intra-Hepatic Depletion of Mucosal-Associated Invariant T Cells in Hepatitis C Virus-Induced Liver Inflammation ». *Gastroenterology* 153(5): 1392-1403.e2. doi:10.1053/j.gastro.2017.07.043.

Booth, Jayaum S., Rosangela Salerno-Goncalves, Thomas G. Blanchard, Seema A. Patil, Howard A. Kader, Anca M. Safta, Lindsay M. Morningstar, et al. 2015. « Mucosal-Associated Invariant T Cells in the Human Gastric Mucosa and Blood: Role in Helicobacter Pylori Infection ». *Frontiers in Immunology* 6: 466. doi:10.3389/fimmu.2015.00466.

Bou Ghanem, Elsa N., Stacie Clark, Sara E. Roggensack, Sally R. McIver, Pilar Alcaide, Philip G. Haydon, et John M. Leong. 2015. « Extracellular Adenosine Protects against Streptococcus Pneumoniae Lung Infection by Regulating Pulmonary Neutrophil Recruitment ». *PLoS pathogens* 11(8): e1005126. doi:10.1371/journal.ppat.1005126.

Boudinot, Pierre, Stanislas Mondot, Luc Jouneau, Luc Teyton, Marie-Paule Lefranc, et Olivier Lantz. 2016. « Restricting Nonclassical MHC Genes Coevolve with TRAV Genes Used by Innate-like T Cells in Mammals ». *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 113(21): E2983-2992. doi:10.1073/pnas.1600674113.

Bourhis, Lionel Le, Mathilde Dusseaux, Armelle Bohineust, Stéphanie Bessoles, Emmanuel Martin, Virginie Premel, Maxime Coré, et al. 2013. « MAIT Cells Detect and Efficiently Lyse Bacterially-Infected Epithelial Cells ». *PLOS Pathogens* 9(10): e1003681. doi:10.1371/journal.ppat.1003681.

Brigl, Manfred, Raju V. V. Tatituri, Gerald F. M. Watts, Veemal Bhowruth, Elizabeth A. Leadbetter, Nathaniel Barton, Nadia R. Cohen, et al. 2011. « Innate and Cytokine-Driven Signals, Rather than Microbial Antigens, Dominate in Natural Killer T Cell Activation during Microbial Infection ». *The Journal of Experimental Medicine* 208(6): 1163-77. doi:10.1084/jem.20102555.

Brooks, Lavida R. K., et George I. Mias. 2018. « Streptococcus Pneumoniae's

Virulence and Host Immunity: Aging, Diagnostics, and Prevention ». *Frontiers in Immunology* 9: 1366. doi:10.3389/fimmu.2018.01366.

Brown, Jeremy S., Tracy Hussell, Sarah M. Gilliland, David W. Holden, James C. Paton, Michael R. Ehrenstein, Mark J. Walport, et Marina Botto. 2002. « The Classical Pathway Is the Dominant Complement Pathway Required for Innate Immunity to Streptococcus Pneumoniae Infection in Mice ». *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 99(26): 16969-74. doi:10.1073/pnas.012669199.

Cassidy, Féaron C., Nidhi Kedia-Mehta, Ronan Bergin, Andrea Woodcock, Ardena Berisha, Ben Bradley, Eva Booth, et al. 2023. « Glycogen-fuelled metabolism supports rapid mucosal-associated invariant T cell responses ». *Proceedings of the National Academy of Sciences* 120(25): e2300566120. doi:10.1073/pnas.2300566120.

Cavallari, Marco, Pierre Stallforth, Artem Kalinichenko, Dominea C. K. Rathwell, Thomas M. A. Gronewold, Alexander Adibekian, Lucia Mori, et al. 2014. « A Semisynthetic Carbohydrate-Lipid Vaccine That Protects against S. Pneumoniae in Mice ». *Nature Chemical Biology* 10(11): 950-56. doi:10.1038/nchembio.1650.

Chancellor, Andrew, Robert Alan Simmons, Rahul C. Khanolkar, Vladimir Nosi, Aisha Beshirova, Giuliano Berloffa, Rodrigo Colombo, et al. 2023. « Promiscuous recognition of MR1 drives self-reactive mucosal-associated invariant T cell responses ». *Journal of Experimental Medicine* 220(9): e20221939. doi:10.1084/jem.20221939.

Chandra, Shilpi, Gabriel Ascui, Thomas Riffelmacher, Ashu Chawla, Ciro Ramírez-Suástegui, Viankail C. Castelan, Gregory Seumois, et al. 2023. « Transcriptomes and metabolism define mouse and human MAIT cell populations ». *Science Immunology* 8(89): eabn8531. doi:10.1126/sciimmunol.abn8531.

Chao, Yashuan, Laura R. Marks, Melinda M. Pettigrew, et Anders P. Hakansson. 2014. « Streptococcus Pneumoniae Biofilm Formation and Dispersion during Colonization and Disease ». *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology* 4: 194. doi:10.3389/fcimb.2014.00194.

Chaudhari, Snehal N., James N. Luo, David A. Harris, Hassan Aliakbarian, Lina Yao, Donggi Paik, Renuka Subramaniam, et al. 2021. « A microbial metabolite remodels the gut-liver axis following bariatric surgery ». *Cell Host & Microbe* 29(3): 408-424.e7. doi:10.1016/j.chom.2020.12.004.

Chen, Z., H. Wang, C. D'Souza, S. Sun, L. Kostenko, S. B. G. Eckle, B. S. Meehan, et al. 2017. « Mucosal-Associated Invariant T-Cell Activation and Accumulation after in Vivo Infection Depends on Microbial Riboflavin Synthesis and Co-Stimulatory Signals ». *Mucosal Immunology* 10(1): 58-68. doi:10.1038/mi.2016.39.

Cheng, Olivia J., Eric J. Lebish, Owen Jensen, Damian Jacenik, Shubhanshi Trivedi, Jackson Cacioppo, Jeffrey Aubé, Ellen J. Beswick, et Daniel T. Leung. 2024. « MAIT Cells Modulate Innate Immune Cells and Inhibit Colon Cancer Growth ». *bioRxiv*: 2024.01.16.575894. doi:10.1101/2024.01.16.575894.

Chiba, Asako, Goh Murayama, et Sachiko Miyake. 2018. « Mucosal-Associated Invariant T Cells in Autoimmune Diseases ». *Frontiers in Immunology* 9. doi:10.3389/fimmu.2018.01333.

Chien, Yu-Wen, Keith P. Klugman, et David M. Morens. 2009. « Bacterial Pathogens and Death during the 1918 Influenza Pandemic ». *New England Journal of Medicine* 361(26): 2582-83. doi:10.1056/NEJMc0908216.

Chow, Melvyn T., Helene Duret, Daniel M. Andrews, Christelle Faveeuw, Andreas Möller, Mark J. Smyth, et Christophe Paget. 2014. « Type I NKT-Cell-Mediated TNF-α Is a Positive Regulator of NLRP3 Inflammasome Priming ». *European Journal of Immunology* 44(7): 2111-20. doi:10.1002/eji.201344329.

Chua, Wei-Jen, Sojung Kim, Nancy Myers, Shouxiong Huang, Lawrence Yu, Daved

H. Fremont, Michael S. Diamond, et Ted H. Hansen. 2011. « Endogenous MHC-Related Protein 1 Is Transiently Expressed on the Plasma Membrane in a Conformation That Activates Mucosal-Associated Invariant T Cells ». *The Journal of Immunology* 186(8): 4744-50. doi:10.4049/jimmunol.1003254.

Clark, Sarah E., Rebecca L. Schmidt, Elizabeth R. Aguilera, et Laurel L. Lenz. 2020. « IL-10-Producing NK Cells Exacerbate Sublethal Streptococcus Pneumoniae Infection in the Lung ». *Translational Research: The Journal of Laboratory and Clinical Medicine* 226: 70-82. doi:10.1016/j.trsl.2020.07.001.

Constantinides, Michael G., Verena M. Link, Samira Tamoutounour, Andrea C. Wong, P. Juliana Perez-Chaparro, Seong-Ji Han, Y. Erin Chen, et al. 2019. « MAIT cells are imprinted by the microbiota in early life and promote tissue repair ». *Science* 366(6464): eaax6624. doi:10.1126/science.aax6624.

Corbett, Alexandra J., Sidonia B. G. Eckle, Richard W. Birkinshaw, Ligong Liu, Onisha Patel, Jennifer Mahony, Zhenjun Chen, et al. 2014. « T-Cell Activation by Transitory Neo-Antigens Derived from Distinct Microbial Pathways ». *Nature* 509(7500): 361-65. doi:10.1038/nature13160.

Cosgrove, Cormac, James E. Ussher, Andri Rauch, Kathleen Gärtner, Ayako Kurioka, Michael H. Hühn, Krista Adelmann, et al. 2013. « Early and nonreversible decrease of CD161++/MAIT cells in HIV infection ». *Blood* 121(6): 951-61. doi:10.1182/blood-2012-06-436436.

Costa, Maria Fernanda de Souza, Catarina Bastos Trigo de Negreiros, Victor Ugarte Bornstein, Richard Hemmi Valente, José Mengel, Maria das Graças Henriques, Claudia Farias Benjamim, et Carmen Penido. 2015. « Murine IL-17+ Vγ4 T Lymphocytes Accumulate in the Lungs and Play a Protective Role during Severe Sepsis ». *BMC immunology* 16: 36. doi:10.1186/s12865-015-0098-8.

Cui, Yue, Katarzyna Franciszkiewicz, Yvonne K. Mburu, Stanislas Mondot, Lionel Le Bourhis, Virginie Premel, Emmanuel Martin, et al. 2015. « Mucosal-Associated Invariant T Cell-Rich Congenic Mouse Strain Allows Functional Evaluation ». *The Journal of Clinical Investigation* 125(11): 4171-85. doi:10.1172/JCI82424.

Cundell, D. R., N. P. Gerard, C. Gerard, I. Idanpaan-Heikkila, et E. I. Tuomanen. 1995. « Streptococcus Pneumoniae Anchor to Activated Human Cells by the Receptor for Platelet-Activating Factor ». *Nature* 377(6548): 435-38. doi:10.1038/377435a0.

Das, Rituparna, Meredith I. LaRose, Christopher B. Hergott, Lin Leng, et Jeffrey N. Weiser. 2014. « Macrophage migration inhibitory factor (MIF) promotes clearance of pneumococcal colonization ». *Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950)* 193(2): 764-72. doi:10.4049/jimmunol.1400133.

Dias, Joana, Caroline Boulouis, Jean-Baptiste Gorin, Robin H. G. A. van den Biggelaar, Kerri G. Lal, Anna Gibbs, Liyen Loh, et al. 2018. « The CD4−CD8− MAIT cell subpopulation is a functionally distinct subset developmentally related to the main CD8+ MAIT cell pool ». *Proceedings of the National Academy of Sciences* 115(49): E11513-22. doi:10.1073/pnas.1812273115.

Dias, Joana, Edwin Leeansyah, et Johan K. Sandberg. 2017. « Multiple Layers of Heterogeneity and Subset Diversity in Human MAIT Cell Responses to Distinct Microorganisms and to Innate Cytokines ». *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 114(27): E5434-43. doi:10.1073/pnas.1705759114.

Diavatopoulos, Dimitri A., Kirsty R. Short, John T. Price, Jonathan J. Wilksch, Lorena E. Brown, David E. Briles, Richard A. Strugnell, et Odilia L. Wijburg. 2010. « Influenza A Virus Facilitates Streptococcus Pneumoniae Transmission and Disease ». *FASEB journal: official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology* 24(6): 1789-98. doi:10.1096/fj.09-146779.

Dockrell, David H., Helen M. Marriott, Lynne R. Prince, Victoria C. Ridger, Paul G. Ince, Paul G. Hellewell, et Moira K. B. Whyte. 2003. « Alveolar Macrophage Apoptosis Contributes to Pneumococcal Clearance in a Resolving Model of Pulmonary Infection ». *Journal of Immunology (Baltimore, Md.: 1950)* 171(10): 5380-88. doi:10.4049/jimmunol.171.10.5380.

Doernberg, Sarah, Bernhard Schaaf, Klaus Dalhoff, Lin Leng, Anna Beitin, Vincent Quagliarello, et Richard Bucala. 2011. « Association of Macrophage Migration Inhibitory Factor (MIF) Polymorphisms with Risk of Meningitis from Streptococcus Pneumoniae ». *Cytokine* 53(3): 292-94. doi:10.1016/j.cyto.2010.12.010.

Dorrington, Michael G., Aoife M. Roche, Sarah E. Chauvin, Zhongyuan Tu, Karen L. Mossman, Jeffrey N. Weiser, et Dawn M. E. Bowdish. 2013. « MARCO Is Required for TLR2- and Nod2-Mediated Responses to Streptococcus Pneumoniae and Clearance of Pneumococcal Colonization in the Murine Nasopharynx ». *Journal of Immunology (Baltimore, Md.: 1950)* 190(1): 250-58. doi:10.4049/jimmunol.1202113.

D'Souza, Criselle, Troi Pediongco, Huimeng Wang, Jean-Pierre Y. Scheerlinck, Lyudmila Kostenko, Robyn Esterbauer, Andrew W. Stent, et al. 2018. « Mucosal-Associated Invariant T Cells Augment Immunopathology and Gastritis in Chronic Helicobacter Pylori Infection ». *Journal of Immunology (Baltimore, Md.: 1950)* 200(5): 1901-16. doi:10.4049/jimmunol.1701512.

Dudek, M., F. Puttur, C. Arnold-Schrauf, A. A. Kühl, B. Holzmann, B. Henriques-Normark, L. Berod, et T. Sparwasser. 2016. « Lung Epithelium and Myeloid Cells Cooperate to Clear Acute Pneumococcal Infection ». *Mucosal Immunology* 9(5): 1288-1302. doi:10.1038/mi.2015.128.

Dusseaux, Mathilde, Emmanuel Martin, Nacer Serriari, Isabelle Péguillet, Virginie Premel, Delphine Louis, Maud Milder, et al. 2011. « Human MAIT cells are xenobiotic-resistant, tissue-targeted, CD161hi IL-17–secreting T cells ». *Blood* 117(4): 1250-59. doi:10.1182/blood-2010-08-303339.

Eberhard, Johanna Maria, Philip Hartjen, Silke Kummer, Reinhold E. Schmidt, Maximilian Bockhorn, Clara Lehmann, Ashwin Balagopal, et al. 2014. « CD161+ MAIT Cells Are Severely Reduced in Peripheral Blood and Lymph Nodes of HIV-Infected Individuals Independently of Disease Progression ». *PLOS ONE* 9(11): e111323. doi:10.1371/journal.pone.0111323.

Eckle, Sidonia B. G., Alexandra J. Corbett, Andrew N. Keller, Zhenjun Chen, Dale I. Godfrey, Ligong Liu, Jeffrey Y. W. Mak, et al. 2015. « Recognition of Vitamin B Precursors and Byproducts by Mucosal Associated Invariant T Cells ». *The Journal of Biological Chemistry* 290(51): 30204-11. doi:10.1074/jbc.R115.685990.

El Morr, Yara, Mariela Fürstenheim, Martin Mestdagh, Katarzyna Franciszkiewicz, Marion Salou, Claire Morvan, Thierry Dupré, et al. 2024. « MAIT cells monitor intestinal dysbiosis and contribute to host protection during colitis ». *Science Immunology* 9(96): eadi8954. doi:10.1126/sciimmunol.adi8954.

Elhaik-Goldman, Shirin, Daniel Kafka, Rami Yossef, Uzi Hadad, Moshe Elkabets, Alexandra Vallon-Eberhard, Luai Hulihel, et al. 2011. « The Natural Cytotoxicity Receptor 1 Contribution to Early Clearance of Streptococcus Pneumoniae and to Natural Killer-Macrophage Cross Talk ». *PloS One* 6(8): e23472. doi:10.1371/journal.pone.0023472.

Famà, Agata, Angelina Midiri, Giuseppe Mancuso, Carmelo Biondo, Germana Lentini, Roberta Galbo, Maria Miriam Giardina, et al. 2020. « Nucleic Acid-Sensing Toll-Like Receptors Play a Dominant Role in Innate Immune Recognition of Pneumococci ». *mBio* 11(2): e00415-20. doi:10.1128/mBio.00415-20.

Fang, Rendong, Kohsuke Tsuchiya, Ikuo Kawamura, Yanna Shen, Hideki Hara, Shunsuke Sakai, Takeshi Yamamoto, et al. 2011. « Critical Roles of ASC Inflammasomes in

Caspase-1 Activation and Host Innate Resistance to Streptococcus Pneumoniae Infection ». *Journal of Immunology (Baltimore, Md.: 1950)* 187(9): 4890-99. doi:10.4049/jimmunol.1100381.

Feng, Siwei, Tingting Chen, Guihua Lei, Fengqing Hou, Jiali Jiang, Qingyuan Huang, Yuanyi Peng, et al. 2019. « Absent in Melanoma 2 Inflammasome Is Required for Host Defence against Streptococcus Pneumoniae Infection ». *Innate Immunity* 25(7): 412-19. doi:10.1177/1753425919860252.

Flament, Héloïse, Matthieu Rouland, Lucie Beaudoin, Amine Toubal, Léo Bertrand, Samuel Lebourgeois, Camille Rousseau, et al. 2021. « Outcome of SARS-CoV-2 Infection Is Linked to MAIT Cell Activation and Cytotoxicity ». *Nature Immunology* 22(3): 322-35. doi:10.1038/s41590-021-00870-z.

Fukuda, Haruhisa, Hiroaki Onizuka, Naoaki Nishimura, et Kosuke Kiyohara. 2022. « Risk factors for pneumococcal disease in persons with chronic medical conditions: Results from the LIFE Study ». *International Journal of Infectious Diseases* 116: 216-22. doi:10.1016/j.ijid.2021.12.365.

Ganaie, Feroze, Jamil S. Saad, Lesley McGee, Andries J. van Tonder, Stephen D. Bentley, Stephanie W. Lo, Rebecca A. Gladstone, et al. 2020. « A New Pneumococcal Capsule Type, 10D, Is the 100th Serotype and Has a Large Cps Fragment from an Oral Streptococcus ». *mBio* 11(3): e00937-20. doi:10.1128/mBio.00937-20.

García-Laorden, MIsabel, Felipe Rodríguez de Castro, Jordi Solé-Violán, Olga Rajas, José Blanquer, Luis Borderías, Javier Aspa, et al. 2011. « Influence of Genetic Variability at the Surfactant Proteins A and D in Community-Acquired Pneumonia: A Prospective, Observational, Genetic Study ». *Critical Care* 15(1): 1-12. doi:10.1186/cc10030.

Garner, Lucy C., Ali Amini, Michael E. B. FitzPatrick, Martin J. Lett, Gabriel F. Hess, Magdalena Filipowicz Sinnreich, Nicholas M. Provine, et Paul Klenerman. 2023. « Single-Cell Analysis of Human MAIT Cell Transcriptional, Functional and Clonal Diversity ». *Nature Immunology*. doi:10.1038/s41590-023-01575-1.

Garvy, B. A., et A. G. Harmsen. 1996. « The Importance of Neutrophils in Resistance to Pneumococcal Pneumonia in Adult and Neonatal Mice ». *Inflammation* 20(5): 499-512. doi:10.1007/BF01487042.

Gentles, Andrew J., Aaron M. Newman, Chih Long Liu, Scott V. Bratman, Weiguo Feng, Dongkyoon Kim, Viswam S. Nair, et al. 2015. « The Prognostic Landscape of Genes and Infiltrating Immune Cells across Human Cancers ». *Nature Medicine* 21(8): 938-45. doi:10.1038/nm.3909.

Georgel, Philippe, Mirjana Radosavljevic, Cécile Macquin, et Seiamak Bahram. 2011. « The Non-Conventional MHC Class I MR1 Molecule Controls Infection by Klebsiella Pneumoniae in Mice ». *Molecular Immunology* 48(5): 769-75. doi:10.1016/j.molimm.2010.12.002.

Gherardin, Nicholas A., Liyen Loh, Lorenztino Admojo, Alexander J. Davenport, Kelden Richardson, Amy Rogers, Phillip K. Darcy, et al. 2018. « Enumeration, Functional Responses and Cytotoxic Capacity of MAIT Cells in Newly Diagnosed and Relapsed Multiple Myeloma ». *Scientific Reports* 8(1): 4159. doi:10.1038/s41598-018-22130-1.

Gil, Eliza, Mahdad Noursadeghi, et Jeremy S. Brown. 2022. « Streptococcus Pneumoniae Interactions with the Complement System ». *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology* 12: 929483. doi:10.3389/fcimb.2022.929483.

Godfrey, Dale I., Hui-Fern Koay, James McCluskey, et Nicholas A. Gherardin. 2019. « The Biology and Functional Importance of MAIT Cells ». *Nature Immunology* 20(9): 1110-28. doi:10.1038/s41590-019-0444-8.

Gold, M C, T Eid, S Smyk-Pearson, Y Eberling, G M Swarbrick, S M Langley, P R Streeter, D A Lewinsohn, et D M Lewinsohn. 2013. « Human thymic MR1-restricted MAIT

cells are innate pathogen-reactive effectors that adapt following thymic egress ». *Mucosal Immunology* 6(1): 35-44. doi:10.1038/mi.2012.45.

Gold, Marielle C., Stefania Cerri, Susan Smyk-Pearson, Meghan E. Cansler, Todd M. Vogt, Jacob Delepine, Ervina Winata, et al. 2010. « Human Mucosal Associated Invariant T Cells Detect Bacterially Infected Cells ». *PLOS Biology* 8(6): e1000407. doi:10.1371/journal.pbio.1000407.

Gordon, S. B., G. R. Irving, R. A. Lawson, M. E. Lee, et R. C. Read. 2000. « Intracellular Trafficking and Killing of Streptococcus Pneumoniae by Human Alveolar Macrophages Are Influenced by Opsonins ». *Infection and Immunity* 68(4): 2286-93. doi:10.1128/IAI.68.4.2286-2293.2000.

Gottberg, Anne von, Linda de Gouveia, Stefano Tempia, Vanessa Quan, Susan Meiring, Claire von Mollendorf, Shabir A. Madhi, et al. 2014. « Effects of Vaccination on Invasive Pneumococcal Disease in South Africa ». *New England Journal of Medicine* 371(20): 1889-99. doi:10.1056/NEJMoa1401914.

Grimaldi, David, Lionel Le Bourhis, Bertrand Sauneuf, Agnès Dechartres, Christophe Rousseau, Fatah Ouaaz, Maud Milder, et al. 2014. « Specific MAIT Cell Behaviour among Innate-like T Lymphocytes in Critically Ill Patients with Severe Infections ». *Intensive Care Medicine* 40(2): 192-201. doi:10.1007/s00134-013-3163-x.

Haga, Keiichi, Asako Chiba, Tomoyoshi Shibuya, Taro Osada, Dai Ishikawa, Tomohiro Kodani, Osamu Nomura, Sumio Watanabe, et Sachiko Miyake. 2016. « MAIT Cells Are Activated and Accumulated in the Inflamed Mucosa of Ulcerative Colitis ». *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 31(5): 965-72. doi:10.1111/jgh.13242.

Hahn, Ines, Anna Klaus, Ann-Kathrin Janze, Kathrin Steinwede, Nadine Ding, Jennifer Bohling, Christina Brumshagen, et al. 2011. « Cathepsin G and Neutrophil Elastase Play Critical and Nonredundant Roles in Lung-Protective Immunity against Streptococcus pneumoniae in Mice ». *Infection and Immunity* 79(12): 4893-4901. doi:10.1128/IAI.05593-11.

du Halgouet, Anastasia, Aurélie Darbois, Mansour Alkobtawi, Martin Mestdagh, Aurélia Alphonse, Virginie Premel, Thomas Yvorra, et al. 2023. « Role of MR1-driven signals and amphiregulin on the recruitment and repair function of MAIT cells during skin wound healing ». *Immunity* 56(1): 78-92.e6. doi:10.1016/j.immuni.2022.12.004.

du Halgouet, Anastasia, Aurélie Darbois, Aurélia Alphonse, Thomas Yvorra, Ludovic Colombeau, Raphaël Rodriguez, Olivier Lantz, et Marion Salou. 2023. « Protocol to Expand and CRISPR-Cas9 Genomic Edit Murine MAIT Cells for Subsequent in Vivo Studies ». *STAR protocols* 4(3): 102419. doi:10.1016/j.xpro.2023.102419.

Hammerschmidt, Sven, Sonja Wolff, Andreas Hocke, Simone Rosseau, Ellruth Müller, et Manfred Rohde. 2005. « Illustration of Pneumococcal Polysaccharide Capsule during Adherence and Invasion of Epithelial Cells ». *Infection and Immunity* 73(8): 4653-67. doi:10.1128/IAI.73.8.4653-4667.2005.

Harriff, Melanie J., Elham Karamooz, Ansen Burr, Wilmon F. Grant, Elizabeth T. Canfield, Michelle L. Sorensen, Luis F. Moita, et David M. Lewinsohn. 2016. « Endosomal MR1 Trafficking Plays a Key Role in Presentation of Mycobacterium Tuberculosis Ligands to MAIT Cells ». *PLoS pathogens* 12(3): e1005524. doi:10.1371/journal.ppat.1005524.

Hartmann, Nadine, Curtis McMurtrey, Michelle L. Sorensen, Megan E. Huber, Regina Kurapova, Fadie T. Coleman, Joseph P. Mizgerd, et al. 2018. « Riboflavin Metabolism Variation among Clinical Isolates of Streptococcus Pneumoniae Results in Differential Activation of Mucosal-Associated Invariant T Cells ». *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology* 58(6): 767-76. doi:10.1165/rcmb.2017-0290OC.

Hassane, M., D. Demon, D. Soulard, J. Fontaine, L. E. Keller, E. C. Patin, R. Porte, et al. 2017. « Neutrophilic NLRP3 Inflammasome-Dependent IL-1β Secretion Regulates the γδT17 Cell Response in Respiratory Bacterial Infections ». *Mucosal Immunology* 10(4):

1056-68. doi:10.1038/mi.2016.113.

Hassane, Maya, Youenn Jouan, Florent Creusat, Daphnée Soulard, Chloé Boisseau, Loïc Gonzalez, Emmanuel C. Patin, et al. 2020. « Interleukin-7 Protects against Bacterial Respiratory Infection by Promoting IL-17A-Producing Innate T-Cell Response ». *Mucosal Immunology* 13(1): 128-39. doi:10.1038/s41385-019-0212-y.

Hengst, Julia, Benedikt Strunz, Katja Deterding, Hans-Gustaf Ljunggren, Edwin Leeansyah, Michael P. Manns, Markus Cornberg, et al. 2016. « Nonreversible MAIT cell-dysfunction in chronic hepatitis C virus infection despite successful interferon-free therapy ». *European Journal of Immunology* 46(9): 2204-10. doi:10.1002/eji.201646447.

Hergott, Christopher B., Aoife M. Roche, Nikhil A. Naidu, Clementina Mesaros, Ian A. Blair, et Jeffrey N. Weiser. 2015. « Bacterial Exploitation of Phosphorylcholine Mimicry Suppresses Inflammation to Promote Airway Infection ». *The Journal of Clinical Investigation* 125(10): 3878-90. doi:10.1172/JCI81888.

Herring, Sydney E., Sovathiro Mao, Manmeet Bhalla, Essi Y. I. Tchalla, Jill M. Kramer, et Elsa N. Bou Ghanem. 2022. « Mitochondrial ROS Production by Neutrophils Is Required for Host Antimicrobial Function against Streptococcus Pneumoniae and Is Controlled by A2B Adenosine Receptor Signaling ». *PLoS pathogens* 18(11): e1010700. doi:10.1371/journal.ppat.1010700.

Hinks, Timothy S. C., Xiaoying Zhou, Karl J. Staples, Borislav D. Dimitrov, Alexander Manta, Tanya Petrossian, Pek Y. Lum, et al. 2015. « Innate and Adaptive T Cells in Asthmatic Patients: Relationship to Severity and Disease Mechanisms ». *The Journal of Allergy and Clinical Immunology* 136(2): 323-33. doi:10.1016/j.jaci.2015.01.014.

Hinks, Timothy S.C., Emanuele Marchi, Maisha Jabeen, Moshe Olshansky, Ayako Kurioka, Troi J. Pediongco, Bronwyn S. Meehan, et al. 2019. « Activation and In Vivo Evolution of the MAIT Cell Transcriptome in Mice and Humans Reveals Tissue Repair Functionality ». *Cell Reports* 28(12): 3249-3262.e5. doi:10.1016/j.celrep.2019.07.039.

Howson, Lauren J., Wael Awad, Anouk von Borstel, Hui Jing Lim, Hamish E. G. McWilliam, Maria L. Sandoval-Romero, Shamik Majumdar, et al. 2020. « Absence of Mucosal-Associated Invariant T Cells in a Person with a Homozygous Point Mutation in MR1 ». *Science Immunology* 5(49): eabc9492. doi:10.1126/sciimmunol.abc9492.

Huang, Shouxiong, Susan Gilfillan, Marina Cella, Michael J. Miley, Olivier Lantz, Lonnie Lybarger, Daved H. Fremont, et Ted H. Hansen. 2005. « Evidence for MR1 Antigen Presentation to Mucosal-Associated Invariant T Cells ». *The Journal of Biological Chemistry* 280(22): 21183-93. doi:10.1074/jbc.M501087200.

Huang, Shouxiong, Susan Gilfillan, Sojung Kim, Bruce Thompson, Xiaoli Wang, Andrea J. Sant, Daved H. Fremont, Olivier Lantz, et Ted H. Hansen. 2008. « MR1 uses an endocytic pathway to activate mucosal-associated invariant T cells ». *Journal of Experimental Medicine* 205(5): 1201-11. doi:10.1084/jem.20072579.

Hyams, Catherine, Emilie Camberlein, Jonathan M. Cohen, Katie Bax, et Jeremy S. Brown. 2010. « The Streptococcus pneumoniae Capsule Inhibits Complement Activity and Neutrophil Phagocytosis by Multiple Mechanisms ». *Infection and Immunity* 78(2): 704-15. doi:10.1128/IAI.00881-09.

Ito, Emi, Shinsuke Inuki, Yoshihiro Izumi, Masatomo Takahashi, Yuki Dambayashi, Lisa Ciacchi, Wael Awad, et al. 2024. « Sulfated bile acid is a host-derived ligand for MAIT cells ». *Science Immunology* 9(91): eade6924. doi:10.1126/sciimmunol.ade6924.

Ivanov, Stoyan, Josette Fontaine, Christophe Paget, Elodie Macho Fernandez, Laurye Van Maele, Joelle Renneson, Isabelle Maillet, et al. 2012. « Key Role for Respiratory CD103(+) Dendritic Cells, IFN-γ, and IL-17 in Protection against Streptococcus Pneumoniae Infection in Response to α-Galactosylceramide ». *The Journal of Infectious Diseases* 206(5): 723-34. doi:10.1093/infdis/jis413.

Jahreis, Susanne, Sarah Böttcher, Susann Hartung, Tobias Rachow, Silke Rummler, Anna-Maria Dietl, Hubertus Haas, et al. 2018. « Human MAIT Cells Are Rapidly Activated by Aspergillus Spp. in an APC-Dependent Manner ». *European Journal of Immunology* 48(10): 1698-1706. doi:10.1002/eji.201747312.

Jeffery, Hannah C., Bonnie van Wilgenburg, Ayako Kurioka, Krishan Parekh, Kathryn Stirling, Sheree Roberts, Emma E. Dutton, et al. 2016. « Biliary epithelium and liver B cells exposed to bacteria activate intrahepatic MAIT cells through MR1 ». *Journal of Hepatology* 64(5): 1118-27. doi:10.1016/j.jhep.2015.12.017.

Jhelum, Hina, Hema Sori, et Devinder Sehgal. 2018. « A Novel Extracellular Vesicle-Associated Endodeoxyribonuclease Helps Streptococcus Pneumoniae Evade Neutrophil Extracellular Traps and Is Required for Full Virulence ». *Scientific Reports* 8(1): 7985. doi:10.1038/s41598-018-25865-z.

Jochems, Simon P., Karin de Ruiter, Carla Solórzano, Astrid Voskamp, Elena Mitsi, Elissavet Nikolaou, Beatriz F. Carniel, et al. 2019. « Innate and Adaptive Nasal Mucosal Immune Responses Following Experimental Human Pneumococcal Colonization ». *The Journal of Clinical Investigation* 129(10): 4523-38. doi:10.1172/JCI128865.

Jouan, Youenn, Antoine Guillon, Loïc Gonzalez, Yonatan Perez, Chloé Boisseau, Stephan Ehrmann, Marion Ferreira, et al. 2020. « Phenotypical and Functional Alteration of Unconventional T Cells in Severe COVID-19 Patients ». *The Journal of Experimental Medicine* 217(12): e20200872. doi:10.1084/jem.20200872.

Jounblat, R., H. Clark, P. Eggleton, S. Hawgood, P. W. Andrew, et A. Kadioglu. 2005. « The Role of Surfactant Protein D in the Colonisation of the Respiratory Tract and Onset of Bacteraemia during Pneumococcal Pneumonia ». *Respiratory Research* 6(1): 126. doi:10.1186/1465-9921-6-126.

Jounblat, Rania, Aras Kadioglu, Francesco Iannelli, Gianni Pozzi, Paul Eggleton, et Peter W. Andrew. 2004. « Binding and Agglutination of Streptococcus Pneumoniae by Human Surfactant Protein D (SP-D) Vary between Strains, but SP-D Fails to Enhance Killing by Neutrophils ». *Infection and Immunity* 72(2): 709-16. doi:10.1128/IAI.72.2.709-716.2004.

Kamii, Yasuhiro, Koji Hayashizaki, Toshio Kanno, Akio Chiba, Taku Ikegami, Mitsuru Saito, Yukihiro Akeda, et al. 2024. « IL-27 Regulates the Differentiation of Follicular Helper NKT Cells via Metabolic Adaptation of Mitochondria ». *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 121(9): e2313964121. doi:10.1073/pnas.2313964121.

Karamooz, Elham, Melanie J. Harriff, Gitanjali A. Narayanan, Aneta Worley, et David M. Lewinsohn. 2019. « MR1 Recycling and Blockade of Endosomal Trafficking Reveal Distinguishable Antigen Presentation Pathways between Mycobacterium Tuberculosis Infection and Exogenously Delivered Antigens ». *Scientific Reports* 9(1): 4797. doi:10.1038/s41598-019-41402-y.

Kawachi, Izumi, Jorge Maldonado, Carey Strader, et Susan Gilfillan. 2006. « MR1-Restricted Vα19i Mucosal-Associated Invariant T Cells Are Innate T Cells in the Gut Lamina Propria That Provide a Rapid and Diverse Cytokine Response1 ». *The Journal of Immunology* 176(3): 1618-27. doi:10.4049/jimmunol.176.3.1618.

Kawakami, Kazuyoshi, Natsuo Yamamoto, Yuki Kinjo, Kazuya Miyagi, Chikara Nakasone, Kaori Uezu, Takeshi Kinjo, et al. 2003. « Critical Role of Valpha14+ Natural Killer T Cells in the Innate Phase of Host Protection against Streptococcus Pneumoniae Infection ». *European Journal of Immunology* 33(12): 3322-30. doi:10.1002/eji.200324254.

Kedia-Mehta, Nidhi, et Andrew E. Hogan. 2023. « MAITabolism2 – the emerging understanding of MAIT cell metabolism and their role in metabolic disease ». *Frontiers in Immunology* 13. https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2022.1108071 (18 septembre 2023).

Keller, Andrew N., Alexandra J. Corbett, Jacinta M. Wubben, James McCluskey, et Jamie Rossjohn. 2017. « MAIT Cells and MR1-Antigen Recognition ». *Current Opinion in Immunology* 46: 66-74. doi:10.1016/j.coi.2017.04.002.

Keller, Andrew N., Sidonia B. G. Eckle, Weijun Xu, Ligong Liu, Victoria A. Hughes, Jeffrey Y. W. Mak, Bronwyn S. Meehan, et al. 2017. « Drugs and Drug-like Molecules Can Modulate the Function of Mucosal-Associated Invariant T Cells ». *Nature Immunology* 18(4): 402-11. doi:10.1038/ni.3679.

Kietzman, Colin C., Geli Gao, Beth Mann, Lance Myers, et Elaine I. Tuomanen. 2016. « Dynamic Capsule Restructuring by the Main Pneumococcal Autolysin LytA in Response to the Epithelium ». *Nature Communications* 7(1): 10859. doi:10.1038/ncomms10859.

Kinjo, Yuki, Petr Illarionov, José Luis Vela, Bo Pei, Enrico Girardi, Xiangming Li, Yali Li, et al. 2011. « Invariant Natural Killer T Cells Recognize Glycolipids from Pathogenic Gram-Positive Bacteria ». *Nature Immunology* 12(10): 966-74. doi:10.1038/ni.2096.

Kirby, A. C., D. J. Newton, S. R. Carding, et P. M. Kaye. 2007. « Pulmonary Dendritic Cells and Alveolar Macrophages Are Regulated by Gammadelta T Cells during the Resolution of S. Pneumoniae-Induced Inflammation ». *The Journal of Pathology* 212(1): 29-37. doi:10.1002/path.2149.

Kjer-Nielsen, Lars, Onisha Patel, Alexandra J. Corbett, Jérôme Le Nours, Bronwyn Meehan, Ligong Liu, Mugdha Bhati, et al. 2012. « MR1 Presents Microbial Vitamin B Metabolites to MAIT Cells ». *Nature* 491(7426): 717-23. doi:10.1038/nature11605.

Knapp, Sylvia, Jaklien C. Leemans, Sandrine Florquin, Judith Branger, Nico A. Maris, Jennie Pater, Nico van Rooijen, et Tom van der Poll. 2012. « Alveolar Macrophages Have a Protective Antiinflammatory Role during Murine Pneumococcal Pneumonia ». *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. doi:10.1164/rccm.200207-698OC.

Koay, H.-F., S. Su, D. Amann-Zalcenstein, S. R. Daley, I. Comerford, L. Miosge, C. E. Whyte, et al. 2019. « A divergent transcriptional landscape underpins the development and functional branching of MAIT cells ». *Science Immunology* 4(41): eaay6039. doi:10.1126/sciimmunol.aay6039.

Koay, Hui-Fern, Nicholas A. Gherardin, Anselm Enders, Liyen Loh, Laura K. Mackay, Catarina F. Almeida, Brendan E. Russ, et al. 2016a. « A Three-Stage Intrathymic Development Pathway for the Mucosal-Associated Invariant T Cell Lineage ». *Nature Immunology* 17(11): 1300-1311. doi:10.1038/ni.3565.

Koay, Hui-Fern, Nicholas A. Gherardin, Anselm Enders, Liyen Loh, Laura K. Mackay, Catarina F. Almeida, Brendan E. Russ, et al. 2016b. « A Three-Stage Intrathymic Development Pathway for the Mucosal-Associated Invariant T Cell Lineage ». *Nature Immunology* 17(11): 1300-1311. doi:10.1038/ni.3565.

Kovalovsky, Damian, Olisambu U. Uche, Sonia Eladad, Robin M. Hobbs, Woelsung Yi, Eric Alonzo, Kevin Chua, et al. 2008. « The BTB–Zinc Finger Transcriptional Regulator PLZF Controls the Development of Invariant Natural Killer T Cell Effector Functions ». *Nature Immunology* 9(9): 1055-64. doi:10.1038/ni.1641.

Kurioka, A., J. E. Ussher, C. Cosgrove, C. Clough, J. R. Fergusson, K. Smith, Y-H Kang, et al. 2015. « MAIT cells are licensed through granzyme exchange to kill bacterially sensitized targets ». *Mucosal Immunology* 8(2): 429-40. doi:10.1038/mi.2014.81.

Kurioka, Ayako, Aminu S. Jahun, Rachel F. Hannaway, Lucy J. Walker, Joannah R. Fergusson, Eva Sverremark-Ekström, Alexandra J. Corbett, et al. 2017. « Shared and Distinct Phenotypes and Functions of Human CD161++ Vα7.2+ T Cell Subsets ». *Frontiers in Immunology* 8. https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2017.01031 (18 septembre 2023).

Kurioka, Ayako, Bonnie van Wilgenburg, Reza Rezaei Javan, Ryan Hoyle, Andries J. van Tonder, Caroline L. Harrold, Tianqi Leng, et al. 2018. « Diverse Streptococcus

Pneumoniae Strains Drive a Mucosal-Associated Invariant T-Cell Response Through Major Histocompatibility Complex Class I-Related Molecule-Dependent and Cytokine-Driven Pathways ». *The Journal of Infectious Diseases* 217(6): 988-99. doi:10.1093/infdis/jix647.

Kusunoki, Y., Y. Hirai, S. Kyoizumi, et M. Akiyama. 1992. « Evidence for in Vivo Clonal Proliferation of Unique Population of Blood CD4-/CD8- T Cells Bearing T-Cell Receptor Alpha and Beta Chains in Two Normal Men ». *Blood* 79(11): 2965-72.

Lamichhane, Rajesh, Marion Schneider, Sara M. de la Harpe, Thomas W. R. Harrop, Rachel F. Hannaway, Peter K. Dearden, Joanna R. Kirman, et al. 2019. « TCR- or Cytokine-Activated CD8+ Mucosal-Associated Invariant T Cells Are Rapid Polyfunctional Effectors That Can Coordinate Immune Responses ». *Cell Reports* 28(12): 3061-3076.e5. doi:10.1016/j.celrep.2019.08.054.

Lantz, Olivier, et François Legoux. 2018. « MAIT Cells: An Historical and Evolutionary Perspective ». *Immunology and Cell Biology* 96(6): 564-72. doi:10.1111/imcb.1034.

Le Bourhis, Lionel, Emmanuel Martin, Isabelle Péguillet, Amélie Guihot, Nathalie Froux, Maxime Coré, Eva Lévy, et al. 2010. « Antimicrobial Activity of Mucosal-Associated Invariant T Cells ». *Nature Immunology* 11(8): 701-8. doi:10.1038/ni.1890.

Le Nours, Jérôme, Nicholas A. Gherardin, Sri H. Ramarathinam, Wael Awad, Florian Wiede, Benjamin S. Gully, Yogesh Khandokar, et al. 2019. « A Class of Γδ T Cell Receptors Recognize the Underside of the Antigen-Presenting Molecule MR1 ». *Science (New York, N.Y.)* 366(6472): 1522-27. doi:10.1126/science.aav3900.

Lee, Katherine S., Charles A. Scanga, Eric M. Bachelder, Quanyi Chen, et Clifford M. Snapper. 2007. « TLR2 Synergizes with Both TLR4 and TLR9 for Induction of the MyD88-Dependent Splenic Cytokine and Chemokine Response to Streptococcus Pneumoniae ». *Cellular Immunology* 245(2): 103-10. doi:10.1016/j.cellimm.2007.04.003.

Leeansyah, Edwin, Anupama Ganesh, Máire F. Quigley, Anders Sönnerborg, Jan Andersson, Peter W. Hunt, Ma Somsouk, et al. 2013. « Activation, Exhaustion, and Persistent Decline of the Antimicrobial MR1-Restricted MAIT-Cell Population in Chronic HIV-1 Infection ». *Blood* 121(7): 1124-35. doi:10.1182/blood-2012-07-445429.

Leeansyah, Edwin, Jenny Svärd, Joana Dias, Marcus Buggert, Jessica Nyström, Máire F. Quigley, Markus Moll, et al. 2015. « Arming of MAIT Cell Cytolytic Antimicrobial Activity Is Induced by IL-7 and Defective in HIV-1 Infection ». *PLoS pathogens* 11(8): e1005072. doi:10.1371/journal.ppat.1005072.

Legoux, François, Déborah Bellet, Celine Daviaud, Yara El Morr, Aurelie Darbois, Kristina Niort, Emanuele Procopio, et al. 2019. « Microbial metabolites control the thymic development of mucosal-associated invariant T cells ». *Science* 366(6464): 494-99. doi:10.1126/science.aaw2719.

Legoux, François, Jules Gilet, Emanuele Procopio, Klara Echasserieau, Karine Bernardeau, et Olivier Lantz. 2019. « Molecular Mechanisms of Lineage Decisions in Metabolite-Specific T Cells ». *Nature Immunology* 20(9): 1244-55. doi:10.1038/s41590-019-0465-3.

Leng, Tianqi, Hossain Delowar Akther, Carl-Philipp Hackstein, Kate Powell, Thomas King, Matthias Friedrich, Zoe Christoforidou, et al. 2019. « TCR and Inflammatory Signals Tune Human MAIT Cells to Exert Specific Tissue Repair and Effector Functions ». *Cell Reports* 28(12): 3077-3091.e5. doi:10.1016/j.celrep.2019.08.050.

Leung, Daniel T., Taufiqur R. Bhuiyan, Naoshin S. Nishat, Mohammad Rubel Hoq, Amena Aktar, M. Arifur Rahman, Taher Uddin, et al. 2014. « Circulating Mucosal Associated Invariant T Cells Are Activated in Vibrio Cholerae O1 Infection and Associated with Lipopolysaccharide Antibody Responses ». *PLoS neglected tropical diseases* 8(8): e3076. doi:10.1371/journal.pntd.0003076.

Lezmi, G., A. Deschildre, R. Abou Taam, M. Fayon, S. Blanchon, F. Troussier, P. Mallinger, et al. 2018. « Remodelling and Inflammation in Preschoolers with Severe Recurrent Wheeze and Asthma Outcome at School Age ». *Clinical and Experimental Allergy: Journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology* 48(7): 806-13. doi:10.1111/cea.13143.

Lezmi, Guillaume, Rola Abou-Taam, Nicolas Garcelon, Céline Dietrich, François Machavoine, Christophe Delacourt, Karine Adel-Patient, et Maria Leite-de-Moraes. 2019. « Evidence for a MAIT-17-High Phenotype in Children with Severe Asthma ». *The Journal of Allergy and Clinical Immunology* 144(6): 1714-1716.e6. doi:10.1016/j.jaci.2019.08.003.

Li, Lifeng, Jiayue Ma, Zengyuan Yu, Mingchao Li, Wancun Zhang, et Huiqing Sun. 2023. « Epidemiological characteristics and antibiotic resistance mechanisms of *Streptococcus pneumoniae*: An updated review ». *Microbiological Research* 266: 127221. doi:10.1016/j.micres.2022.127221.

van Lieshout, Miriam H. P., Alex F. de Vos, Mark C. Dessing, Alexander P. N. A. de Porto, Onno J. de Boer, Regina de Beer, Sanne Terpstra, et al. 2018. « ASC and NLRP3 Impair Host Defense during Lethal Pneumonia Caused by Serotype 3 Streptococcus Pneumoniae in Mice ». *European Journal of Immunology* 48(1): 66-79. doi:10.1002/eji.201646554.

Lin, Qiaochu, Meggie Kuypers, Zhewei Liu, Julia K Copeland, Donny Chan, Susan J Robertson, Jean Kontogiannis, et al. 2022. « Invariant natural killer T cells minimally influence gut microbiota composition in mice ». *Gut Microbes* 14(1): 2104087. doi:10.1080/19490976.2022.2104087.

Liu, Yan-Ning, Yun-Fa Zhang, Qiang Xu, Yan Qiu, Qing-Bin Lu, Tao Wang, Xiao-Ai Zhang, et al. 2023. « Infection and Co-Infection Patterns of Community-Acquired Pneumonia in Patients of Different Ages in China from 2009 to 2020: A National Surveillance Study ». *The Lancet Microbe* 4(5): e330-39. doi:10.1016/S2666-5247(23)00031-9.

Liuzzi, Anna Rita, Ann Kift-Morgan, Melisa Lopez-Anton, Ida M. Friberg, Jingjing Zhang, Amy C. Brook, Gareth W. Roberts, et al. 2016. « Unconventional Human T Cells Accumulate at the Site of Infection in Response to Microbial Ligands and Induce Local Tissue Remodeling ». *The Journal of Immunology* 197(6): 2195-2207. doi:10.4049/jimmunol.1600990.

Loh, Liyen, Nicholas A. Gherardin, Sneha Sant, Ludivine Grzelak, Jeremy Chase Crawford, Nicola L. Bird, Hui-Fern Koay, et al. 2020. « Human Mucosal-Associated Invariant T Cells in Older Individuals Display Expanded TCRαβ Clonotypes with Potent Antimicrobial Responses ». *Journal of Immunology (Baltimore, Md.: 1950)* 204(5): 1119-33. doi:10.4049/jimmunol.1900774.

Londei, M., A. Verhoef, P. De Berardinis, M. Kissonerghis, B. Grubeck-Loebenstein, et M. Feldmann. 1989. « Definition of a Population of CD4-8- T Cells That Express the Alpha Beta T-Cell Receptor and Respond to Interleukins 2, 3, and 4 ». *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 86(21): 8502-6. doi:10.1073/pnas.86.21.8502.

López-Rodríguez, Juan Carlos, Steven J. Hancock, Kelin Li, Stefania Crotta, Christopher Barrington, Alejandro Suárez-Bonnet, Simon L. Priestnall, et al. 2023. « Type I interferons drive MAIT cell functions against bacterial pneumonia ». *Journal of Experimental Medicine* 220(10): e20230037. doi:10.1084/jem.20230037.

Lu, Bingtai, Ming Liu, Jun Wang, Huifeng Fan, Diyuan Yang, Li Zhang, Xiaoqiong Gu, et al. 2020. « IL-17 Production by Tissue-Resident MAIT Cells Is Locally Induced in Children with Pneumonia ». *Mucosal Immunology* 13(5): 824-35. doi:10.1038/s41385-020-0273-y.

Ma, Jing, Jinghua Wang, Jing Wan, Richard Charboneau, Yaping Chang, Roderick A. Barke, et Sabita Roy. 2010. « Morphine Disrupts Interleukin-23 (IL-23)/IL-17-Mediated

Pulmonary Mucosal Host Defense against Streptococcus Pneumoniae Infection ». *Infection and Immunity* 78(2): 830-37. doi:10.1128/IAI.00914-09.

Machado, Marina Gomes, Thiago Andrade Patente, Yves Rouillé, Severine Heumel, Eliza Mathias Melo, Lucie Deruyter, Benoit Pourcet, et al. 2022. « Acetate Improves the Killing of Streptococcus Pneumoniae by Alveolar Macrophages via NLRP3 Inflammasome and Glycolysis-HIF-1α Axis ». *Frontiers in Immunology* 13: 773261. doi:10.3389/fimmu.2022.773261.

Mak, Jeffrey Y. W., Weijun Xu, Robert C. Reid, Alexandra J. Corbett, Bronwyn S. Meehan, Huimeng Wang, Zhenjun Chen, et al. 2017. « Stabilizing Short-Lived Schiff Base Derivatives of 5-Aminouracils That Activate Mucosal-Associated Invariant T Cells ». *Nature Communications* 8(1): 14599. doi:10.1038/ncomms14599.

Malley, Richard, Philipp Henneke, Sarah C. Morse, Michael J. Cieslewicz, Marc Lipsitch, Claudette M. Thompson, Evelyn Kurt-Jones, et al. 2003. « Recognition of Pneumolysin by Toll-like Receptor 4 Confers Resistance to Pneumococcal Infection ». *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 100(4): 1966-71. doi:10.1073/pnas.0435928100.

Marriott, Helen M., Farzana Ali, Robert C. Read, Tim J. Mitchell, Moira K. B. Whyte, et David H. Dockrell. 2004. « Nitric Oxide Levels Regulate Macrophage Commitment to Apoptosis or Necrosis during Pneumococcal Infection ». *FASEB journal: official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology* 18(10): 1126-28. doi:10.1096/fj.03-1450fje.

Marriott, Helen M., Kate A. Gascoyne, Ravi Gowda, Ian Geary, Martin J. H. Nicklin, Francesco Iannelli, Gianni Pozzi, et al. 2012. « Interleukin-1β Regulates CXCL8 Release and Influences Disease Outcome in Response to Streptococcus Pneumoniae, Defining Intercellular Cooperation between Pulmonary Epithelial Cells and Macrophages ». *Infection and Immunity* 80(3): 1140-49. doi:10.1128/IAI.05697-11.

Marzano, Paolo, Simone Balin, Sara Terzoli, Silvia Della Bella, Valentina Cazzetta, Rocco Piazza, Inga Sandrock, et al. 2023. « Transcriptomic Profile of TNFhigh MAIT Cells Is Linked to B Cell Response Following SARS-CoV-2 Vaccination ». *Frontiers in Immunology* 14: 1208662. doi:10.3389/fimmu.2023.1208662.

McNeela, Edel A., Aine Burke, Daniel R. Neill, Cathy Baxter, Vitor E. Fernandes, Daniela Ferreira, Sarah Smeaton, et al. 2010. « Pneumolysin Activates the NLRP3 Inflammasome and Promotes Proinflammatory Cytokines Independently of TLR4 ». *PLoS pathogens* 6(11): e1001191. doi:10.1371/journal.ppat.1001191.

McWilliam, Hamish E. G., Sidonia B. G. Eckle, Alex Theodossis, Ligong Liu, Zhenjun Chen, Jacinta M. Wubben, David P. Fairlie, et al. 2016. « The Intracellular Pathway for the Presentation of Vitamin B–Related Antigens by the Antigen-Presenting Molecule MR1 ». *Nature Immunology* 17(5): 531-37. doi:10.1038/ni.3416.

McWilliam, Hamish E. G., et Jose A. Villadangos. 2017. « How MR1 Presents a Pathogen Metabolic Signature to Mucosal-Associated Invariant T (MAIT) Cells ». *Trends in Immunology* 38(9): 679-89. doi:10.1016/j.it.2017.06.005.

Meermeier, Erin W., Christina L. Zheng, Jessica G. Tran, Shogo Soma, Aneta H. Worley, David I. Weiss, Robert L. Modlin, et al. 2022. « Human Lung-Resident Mucosal-Associated Invariant T Cells Are Abundant, Express Antimicrobial Proteins, and Are Cytokine Responsive ». *Communications Biology* 5(1): 1-13. doi:10.1038/s42003-022-03823-w.

Meierovics, Anda I., et Siobhán C. Cowley. 2016. « MAIT cells promote inflammatory monocyte differentiation into dendritic cells during pulmonary intracellular infection ». *Journal of Experimental Medicine* 213(12): 2793-2809. doi:10.1084/jem.20160637.

Meierovics, Anda, Wei-Jen Chua Yankelevich, et Siobhán C. Cowley. 2013. « MAIT cells are critical for optimal mucosal immune responses during in vivo pulmonary bacterial

infection ». *Proceedings of the National Academy of Sciences* 110(33): E3119-28. doi:10.1073/pnas.1302799110.

Melin, Merit, Krzysztof Trzciński, Seppo Meri, Helena Käyhty, et Merja Väkeväinen. 2010. « The Capsular Serotype of Streptococcus Pneumoniae Is More Important than the Genetic Background for Resistance to Complement ». *Infection and Immunity* 78(12): 5262-70. doi:10.1128/IAI.00740-10.

Miao, Chenglin, Yali Cui, Ziyi Yan, et Yongmei Jiang. 2023. « Pilus of Streptococcus Pneumoniae: Structure, Function and Vaccine Potential ». *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology* 13. doi:10.3389/fcimb.2023.1270848.

Ming, Siqi, Mei Zhang, Zibin Liang, Chunna Li, Jianzhong He, Peiyu Chen, Shunxian Zhang, et al. 2021. « OX40L/OX40 Signal Promotes IL-9 Production by Mucosal MAIT Cells During Helicobacter Pylori Infection ». *Frontiers in Immunology* 12. doi:10.3389/fimmu.2021.626017.

Mitchell, Andrew J., Belinda Yau, James A. McQuillan, Helen J. Ball, Lay Khoon Too, Arby Abtin, Paul Hertzog, et al. 2012. « Inflammasome-Dependent IFN-γ Drives Pathogenesis in Streptococcus Pneumoniae Meningitis ». *Journal of Immunology (Baltimore, Md.: 1950)* 189(10): 4970-80. doi:10.4049/jimmunol.1201687.

Moreland, Jessica G., et Gail Bailey. 2006. « Neutrophil Transendothelial Migration in Vitro to Streptococcus Pneumoniae Is Pneumolysin Dependent ». *American Journal of Physiology. Lung Cellular and Molecular Physiology* 290(5): L833-840. doi:10.1152/ajplung.00333.2005.

Morens, David M.., Jeffery K. Taubenberger, et Anthony S. Fauci. 2008. « Predominant Role of Bacterial Pneumonia as a Cause of Death in Pandemic Influenza: Implications for Pandemic Influenza Preparedness ». *The Journal of Infectious Diseases* 198(7): 962-70. doi:10.1086/591708.

Murray, Mallory Paynich, Catherine M. Crosby, Paola Marcovecchio, Nadine Hartmann, Shilpi Chandra, Meng Zhao, Archana Khurana, et al. 2022. « Stimulation of a Subset of Natural Killer T Cells by CD103+ DC Is Required for GM-CSF and Protection from Pneumococcal Infection ». *Cell Reports* 38(2): 110209. doi:10.1016/j.celrep.2021.110209.

Nakamatsu, Masashi, Natsuo Yamamoto, Masumitsu Hatta, Chikara Nakasone, Takeshi Kinjo, Kazuya Miyagi, Kaori Uezu, et al. 2007. « Role of Interferon-Gamma in Valpha14+ Natural Killer T Cell-Mediated Host Defense against Streptococcus Pneumoniae Infection in Murine Lungs ». *Microbes and Infection* 9(3): 364-74. doi:10.1016/j.micinf.2006.12.003.

Nakasone, Chikara, Natsuo Yamamoto, Masashi Nakamatsu, Takeshi Kinjo, Kazuya Miyagi, Kaori Uezu, Kiwamu Nakamura, et al. 2007. « Accumulation of Gamma/Delta T Cells in the Lungs and Their Roles in Neutrophil-Mediated Host Defense against Pneumococcal Infection ». *Microbes and Infection* 9(3): 251-58. doi:10.1016/j.micinf.2006.11.015.

Nelson, Aaron L., Aoife M. Roche, Jane M. Gould, Kannie Chim, Adam J. Ratner, et Jeffrey N. Weiser. 2007. « Capsule Enhances Pneumococcal Colonization by Limiting Mucus-Mediated Clearance ». *Infection and Immunity* 75(1): 83-90. doi:10.1128/IAI.01475-06.

Nelson, Adam G., Huimeng Wang, Phoebe M. Dewar, Eleanor M. Eddy, Songyi Li, Xin Yi Lim, Timothy Patton, et al. 2023. « Synthetic 5-amino-6-D-ribitylaminouracil paired with inflammatory stimuli facilitates MAIT cell expansion in vivo ». *Frontiers in Immunology* 14. https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2023.1109759 (5 octobre 2023).

Nieuwenhuis, Edward E. S., Tetsuya Matsumoto, Dicky Lindenbergh, Rob Willemsen, Arthur Kaser, Ytje Simons-Oosterhuis, Sylvia Brugman, et al. 2009. « Cd1d-Dependent Regulation of Bacterial Colonization in the Intestine of Mice ». *The Journal of Clinical Investigation* 119(5): 1241-50. doi:10.1172/JCI36509.

Numminen, Elina, Claire Chewapreecha, Claudia Turner, David Goldblatt, Francois

Nosten, Stephen D. Bentley, Paul Turner, et Jukka Corander. 2015. « Climate Induces Seasonality in Pneumococcal Transmission ». *Scientific Reports* 5(1): 11344. doi:10.1038/srep11344.

Ochoa-Gondar, Olga, Verónica Torras-Vives, Cinta de Diego-Cabanes, Eva M. Satué-Gracia, Angel Vila-Rovira, María J. Forcadell-Perisa, Domingo Ribas-Seguí, Clara Rodríguez-Casado, et Angel Vila-Córcoles. 2023. « Incidence and Risk Factors of Pneumococcal Pneumonia in Adults: A Population-Based Study ». *BMC Pulmonary Medicine* 23(1): 1-11. doi:10.1186/s12890-023-02497-2.

Opitz, Bastian, Anja Püschel, Bernd Schmeck, Andreas C. Hocke, Simone Rosseau, Sven Hammerschmidt, Ralf R. Schumann, Norbert Suttorp, et Stefan Hippenstiel. 2004. « Nucleotide-Binding Oligomerization Domain Proteins Are Innate Immune Receptors for Internalized Streptococcus Pneumoniae ». *The Journal of Biological Chemistry* 279(35): 36426-32. doi:10.1074/jbc.M403861200.

Pankhurst, Theresa E., Kaitlin H. Buick, Joshua L. Lange, Andrew J. Marshall, Kaileen R. Button, Olga R. Palmer, Kathryn J. Farrand, et al. 2023. « MAIT cells activate dendritic cells to promote TFH cell differentiation and induce humoral immunity ». *Cell Reports* 42(4): 112310. doi:10.1016/j.celrep.2023.112310.

Parekh, Vrajesh V., Michael T. Wilson, Danyvid Olivares-Villagómez, Avneesh K. Singh, Lan Wu, Chyung-Ru Wang, Sebastian Joyce, et Luc Van Kaer. 2005. « Glycolipid Antigen Induces Long-Term Natural Killer T Cell Anergy in Mice ». *The Journal of Clinical Investigation* 115(9): 2572-83. doi:10.1172/JCI24762.

Parrot, Tiphaine, Jean-Baptiste Gorin, Andrea Ponzetta, Kimia T. Maleki, Tobias Kammann, Johanna Emgård, André Perez-Potti, et al. 2020. « MAIT Cell Activation and Dynamics Associated with COVID-19 Disease Severity ». *Science Immunology* 5(51): eabe1670. doi:10.1126/sciimmunol.abe1670.

Parrot, Tiphaine, Katie Healy, Caroline Boulouis, Michał J. Sobkowiak, Edwin Leeansyah, Soo Aleman, Antonio Bertoletti, Margaret Sällberg Chen, et Johan K. Sandberg. 2021. « Expansion of Donor-Unrestricted MAIT Cells with Enhanced Cytolytic Function Suitable for TCR Redirection ». *JCI Insight* 6(5). doi:10.1172/jci.insight.140074.

Patel, Onisha, Lars Kjer-Nielsen, Jérôme Le Nours, Sidonia B. G. Eckle, Richard Birkinshaw, Travis Beddoe, Alexandra J. Corbett, et al. 2013. « Recognition of Vitamin B Metabolites by Mucosal-Associated Invariant T Cells ». *Nature Communications* 4(1): 2142. doi:10.1038/ncomms3142.

Paterson, Gavin K., et Tim J. Mitchell. 2006. « Innate Immunity and the Pneumococcus ». *Microbiology (Reading, England)* 152(Pt 2): 285-93. doi:10.1099/mic.0.28551-0.

Pellicci, Daniel G., Hui-Fern Koay, et Stuart P. Berzins. 2020. « Thymic Development of Unconventional T Cells: How NKT Cells, MAIT Cells and Γδ T Cells Emerge ». *Nature Reviews. Immunology* 20(12): 756-70. doi:10.1038/s41577-020-0345-y.

Pereira, Joana M., Shuying Xu, John M. Leong, et Sandra Sousa. 2022. « The Yin and Yang of Pneumolysin During Pneumococcal Infection ». *Frontiers in Immunology* 13: 878244. doi:10.3389/fimmu.2022.878244.

Petley, Emma V., Hui-Fern Koay, Melissa A. Henderson, Kevin Sek, Kirsten L. Todd, Simon P. Keam, Junyun Lai, et al. 2021. « MAIT Cells Regulate NK Cell-Mediated Tumor Immunity ». *Nature Communications* 12(1): 4746. doi:10.1038/s41467-021-25009-4.

Porcelli, S., C. E. Yockey, M. B. Brenner, et S. P. Balk. 1993. « Analysis of T Cell Antigen Receptor (TCR) Expression by Human Peripheral Blood CD4-8- Alpha/Beta T Cells Demonstrates Preferential Use of Several V Beta Genes and an Invariant TCR Alpha Chain ». *The Journal of Experimental Medicine* 178(1): 1-16. doi:10.1084/jem.178.1.1.

Rabes, Anne, Norbert Suttorp, et Bastian Opitz. 2016. « Inflammasomes in

Pneumococcal Infection: Innate Immune Sensing and Bacterial Evasion Strategies ». *Current Topics in Microbiology and Immunology* 397: 215-27. doi:10.1007/978-3-319-41171-2_11.

Rahimpour, Azad, Hui Fern Koay, Anselm Enders, Rhiannon Clanchy, Sidonia B. G. Eckle, Bronwyn Meehan, Zhenjun Chen, et al. 2015. « Identification of Phenotypically and Functionally Heterogeneous Mouse Mucosal-Associated Invariant T Cells Using MR1 Tetramers ». *The Journal of Experimental Medicine* 212(7): 1095-1108. doi:10.1084/jem.20142110.

Rahman, Mohammad Arif, Eun-Ju Ko, Farzana Bhuyan, Gospel Enyindah-Asonye, Ruth Hunegnaw, Sabrina Helmold Hait, Christopher James Hogge, et al. 2020. « Mucosal-Associated Invariant T (MAIT) Cells Provide B-Cell Help in Vaccinated and Subsequently SIV-Infected Rhesus Macaques ». *Scientific Reports* 10(1): 10060. doi:10.1038/s41598-020-66964-0.

Rashu, Rasheduzzaman, Marina Ninkov, Christine M. Wardell, Jenna M. Benoit, Nicole I. Wang, Courtney E. Meilleur, Michael R. D'Agostino, et al. 2023. « Targeting the MR1-MAIT Cell Axis Improves Vaccine Efficacy and Affords Protection against Viral Pathogens ». *PLOS Pathogens* 19(6): e1011485. doi:10.1371/journal.ppat.1011485.

Rayner, C. F., A. D. Jackson, A. Rutman, A. Dewar, T. J. Mitchell, P. W. Andrew, P. J. Cole, et R. Wilson. 1995. « Interaction of Pneumolysin-Sufficient and -Deficient Isogenic Variants of Streptococcus Pneumoniae with Human Respiratory Mucosa ». *Infection and Immunity* 63(2): 442-47. doi:10.1128/iai.63.2.442-447.1995.

Reantragoon, Rangsima, Alexandra J. Corbett, Isaac G. Sakala, Nicholas A. Gherardin, John B. Furness, Zhenjun Chen, Sidonia B. G. Eckle, et al. 2013. « Antigen-Loaded MR1 Tetramers Define T Cell Receptor Heterogeneity in Mucosal-Associated Invariant T Cells ». *The Journal of Experimental Medicine* 210(11): 2305-20. doi:10.1084/jem.20130958.

Rice, Michael T., Anouk von Borstel, Priyanka Chevour, Wael Awad, Lauren J. Howson, Dene R. Littler, Nicholas A. Gherardin, et al. 2021. « Recognition of the antigen-presenting molecule MR1 by a Vδ3+ γδ T cell receptor ». *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 118(49): e2110288118. doi:10.1073/pnas.2110288118.

Richard, Aimee L., Steven J. Siegel, Jan Erikson, et Jeffrey N. Weiser. 2014. « TLR2 Signaling Decreases Transmission of Streptococcus Pneumoniae by Limiting Bacterial Shedding in an Infant Mouse Influenza A Co-Infection Model ». *PLoS pathogens* 10(8): e1004339. doi:10.1371/journal.ppat.1004339.

Riegert, P., V. Wanner, et S. Bahram. 1998. « Genomics, Isoforms, Expression, and Phylogeny of the MHC Class I-Related MR1 Gene ». *Journal of Immunology (Baltimore, Md.: 1950)* 161(8): 4066-77.

Riffelmacher, Thomas, Mallory Paynich Murray, Chantal Wientjens, Shilpi Chandra, Viankail Cedillo-Castelán, Ting-Fang Chou, Sara McArdle, et al. 2023. « Divergent Metabolic Programmes Control Two Populations of MAIT Cells That Protect the Lung ». *Nature Cell Biology* 25(6): 877-91. doi:10.1038/s41556-023-01152-6.

Roche, A. M., A. L. Richard, J. T. Rahkola, E. N. Janoff, et J. N. Weiser. 2015. « Antibody Blocks Acquisition of Bacterial Colonization through Agglutination ». *Mucosal Immunology* 8(1): 176-85. doi:10.1038/mi.2014.55.

Rodin, William, Patrik Sundström, Filip Ahlmanner, Louis Szeponik, Kamil Kajetan Zajt, Yvonne Wettergren, Elinor Bexe Lindskog, et Marianne Quiding Järbrink. 2021. « Exhaustion in Tumor-Infiltrating Mucosal-Associated Invariant T (MAIT) Cells from Colon Cancer Patients ». *Cancer immunology, immunotherapy: CII* 70(12): 3461-75. doi:10.1007/s00262-021-02939-y.

Ruijing, Xiao, Wu Mengjun, Zheng Xiaoling, Peng Shu, Wang Mei, Zheng Yingcheng, He Yuling, et Tan Jinquan. 2012. « Jα33+ MAIT Cells Play a Protective Role in TNBS Induced

Intestinal Inflammation ». *Hepato-Gastroenterology* 59(115): 762-67. doi:10.5754/hge11432.

Rupprecht, Tobias A., Barbara Angele, Matthias Klein, Juergen Heesemann, Hans-Walter Pfister, Marina Botto, et Uwe Koedel. 2007. « Complement C1q and C3 Are Critical for the Innate Immune Response to Streptococcus Pneumoniae in the Central Nervous System ». *Journal of Immunology (Baltimore, Md.: 1950)* 178(3): 1861-69. doi:10.4049/jimmunol.178.3.1861.

Sadraei, Seyed Iraj, Greg Yousif, S. Maryamdokht Taimoory, Maryam Kosar, Samaneh Mehri, Raghd Alolabi, Emmanuel Igbokwe, et al. 2022. « The Total Synthesis of Glycolipids from Streptococcus Pneumoniae and a Re-Evaluation of Their Immunological Activity ». *Chembiochem: A European Journal of Chemical Biology* 23(18): e202200361. doi:10.1002/cbic.202200361.

Sáez de Guinoa, Julia, Rebeca Jimeno, Mauro Gaya, David Kipling, María José Garzón, Deborah Dunn-Walters, Carles Ubeda, et Patricia Barral. 2018. « CD1d-mediated lipid presentation by CD11c+ cells regulates intestinal homeostasis ». *The EMBO Journal* 37(5): e97537. doi:10.15252/embj.201797537.

Salou, Marion, François Legoux, Jules Gilet, Aurélie Darbois, Anastasia du Halgouet, Ruby Alonso, Wilfrid Richer, et al. 2018. « A common transcriptomic program acquired in the thymus defines tissue residency of MAIT and NKT subsets ». *Journal of Experimental Medicine* 216(1): 133-51. doi:10.1084/jem.20181483.

Savage, Adam K., Michael G. Constantinides, Jin Han, Damien Picard, Emmanuel Martin, Bofeng Li, Olivier Lantz, et Albert Bendelac. 2008. « The Transcription Factor PLZF Directs the Effector Program of the NKT Cell Lineage ». *Immunity* 29(3): 391-403. doi:10.1016/j.immuni.2008.07.011.

Savva, Athina, Matthijs C. Brouwer, Thierry Roger, Mercedes Valls Serón, Didier Le Roy, Bart Ferwerda, Arie van der Ende, et al. 2016. « Functional Polymorphisms of Macrophage Migration Inhibitory Factor as Predictors of Morbidity and Mortality of Pneumococcal Meningitis ». *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 113(13): 3597-3602. doi:10.1073/pnas.1520727113.

Schindler, Lisa, Leon C.D. Smyth, Jürgen Bernhagen, Mark B. Hampton, et Nina Dickerhof. 2021. « Macrophage migration inhibitory factor (MIF) enhances hypochlorous acid production in phagocytic neutrophils ». *Redox Biology* 41: 101946. doi:10.1016/j.redox.2021.101946.

Schuijt, Tim J., Jacqueline M. Lankelma, Brendon P. Scicluna, Felipe de Sousa e Melo, Joris J. T. H. Roelofs, J. Daan de Boer, Arjan J. Hoogendijk, et al. 2016. « The Gut Microbiota Plays a Protective Role in the Host Defence against Pneumococcal Pneumonia ». *Gut* 65(4): 575-83. doi:10.1136/gutjnl-2015-309728.

Schwandner, R., R. Dziarski, H. Wesche, M. Rothe, et C. J. Kirschning. 1999. « Peptidoglycan- and Lipoteichoic Acid-Induced Cell Activation Is Mediated by Toll-like Receptor 2 ». *The Journal of Biological Chemistry* 274(25): 17406-9. doi:10.1074/jbc.274.25.17406.

Seach, Natalie, Lucia Guerri, Lionel Le Bourhis, Yvonne Mburu, Yue Cui, Stéphanie Bessoles, Claire Soudais, et Olivier Lantz. 2013. « Double Positive Thymocytes Select Mucosal-Associated Invariant T Cells ». *The Journal of Immunology* 191(12): 6002-9. doi:10.4049/jimmunol.1301212.

Seshadri, C., N. T. T. Thuong, N. T. H. Mai, N. D. Bang, T. T. H. Chau, D. M. Lewinsohn, G. E. Thwaites, S. J. Dunstan, et T. R. Hawn. 2017. « A Polymorphism in Human MR1 Is Associated with mRNA Expression and Susceptibility to Tuberculosis ». *Genes and Immunity* 18(1): 8-14. doi:10.1038/gene.2016.41.

Shaler, Christopher R., Joshua Choi, Patrick T. Rudak, Arash Memarnejadian, Peter A. Szabo, Mauro E. Tun-Abraham, Jamie Rossjohn, et al. 2017. « MAIT Cells Launch a Rapid,

Robust and Distinct Hyperinflammatory Response to Bacterial Superantigens and Quickly Acquire an Anergic Phenotype That Impedes Their Cognate Antimicrobial Function: Defining a Novel Mechanism of Superantigen-Induced Immunopathology and Immunosuppression ». *PLoS biology* 15(6): e2001930. doi:10.1371/journal.pbio.2001930.

Sharpe, Arlene H., et Kristen E. Pauken. 2018. « The Diverse Functions of the PD1 Inhibitory Pathway ». *Nature Reviews. Immunology* 18(3): 153-67. doi:10.1038/nri.2017.108.

Shen, Sj, Kathryn Prame Kumar, Dragana Stanley, Robert J. Moore, Thi Thu Hao Van, Shu Wen Wen, Michael J. Hickey, et Connie H. Y. Wong. 2018. « Invariant Natural Killer T Cells Shape the Gut Microbiota and Regulate Neutrophil Recruitment and Function During Intestinal Inflammation ». *Frontiers in Immunology* 9. doi:10.3389/fimmu.2018.00999.

Shute, Travis, Eyal Amiel, Noran Alam, Jennifer L. Yates, Katya Mohrs, Elizabeth Dudley, Briana Salas, et al. 2021. « Glycolipid-Containing Nanoparticle Vaccine Engages Invariant NKT Cells to Enhance Humoral Protection against Systemic Bacterial Infection but Abrogates T-Independent Vaccine Responses ». *Journal of Immunology (Baltimore, Md.: 1950)* 206(8): 1806-16. doi:10.4049/jimmunol.2001283.

Siegrist, Claire-Anne, et Richard Aspinall. 2009. « B-Cell Responses to Vaccination at the Extremes of Age ». *Nature Reviews Immunology* 9(3): 185-94. doi:10.1038/nri2508.

Skattum, Lillemor, Marcel van Deuren, Tom van der Poll, et Lennart Truedsson. 2011. « Complement Deficiency States and Associated Infections ». *Molecular Immunology* 48(14): 1643-55. doi:10.1016/j.molimm.2011.05.001.

Sortino, Ornella, Elizabeth Richards, Joana Dias, Edwin Leeansyah, Johan K. Sandberg, et Irini Sereti. 2018. « IL-7 Treatment Supports CD8+ Mucosa-Associated Invariant T-Cell Restoration in HIV-1-Infected Patients on Antiretroviral Therapy ». *AIDS* 32(6): 825. doi:10.1097/QAD.0000000000001760.

Soudais, Claire, Fatoumata Samassa, Manal Sarkis, Lionel Le Bourhis, Stéphanie Bessoles, Didier Blanot, Mireille Hervé, et al. 2015. « In Vitro and In Vivo Analysis of the Gram-Negative Bacteria–Derived Riboflavin Precursor Derivatives Activating Mouse MAIT Cells ». *The Journal of Immunology* 194(10): 4641-49. doi:10.4049/jimmunol.1403224.

Soudja, Saïdi M'Homa, Anne L. Ruiz, Julien C. Marie, et Grégoire Lauvau. 2012. « Inflammatory Monocytes Activate Memory CD8(+) T and Innate NK Lymphocytes Independent of Cognate Antigen during Microbial Pathogen Invasion ». *Immunity* 37(3): 549-62. doi:10.1016/j.immuni.2012.05.029.

Souter, Michael N. T., Wael Awad, Shihan Li, Troi J. Pediongco, Bronwyn S. Meehan, Lucy J. Meehan, Zehua Tian, et al. 2022. « CD8 Coreceptor Engagement of MR1 Enhances Antigen Responsiveness by Human MAIT and Other MR1-Reactive T Cells ». *The Journal of Experimental Medicine* 219(9): e20210828. doi:10.1084/jem.20210828.

Spaan, Michelle, Sebastiaan J. Hullegie, Boris J. B. Beudeker, Kim Kreefft, Gertine W. van Oord, Zwier M. A. Groothuismink, Marjolein van Tilborg, et al. 2016. « Frequencies of Circulating MAIT Cells Are Diminished in Chronic HCV, HIV and HCV/HIV Co-Infection and Do Not Recover during Therapy ». *PLOS ONE* 11(7): e0159243. doi:10.1371/journal.pone.0159243.

Srivastava, Amit, Philipp Henneke, Alberto Visintin, Sarah C. Morse, Victoria Martin, Claire Watkins, James C. Paton, et al. 2005. « The Apoptotic Response to Pneumolysin Is Toll-like Receptor 4 Dependent and Protects against Pneumococcal Disease ». *Infection and Immunity* 73(10): 6479-87. doi:10.1128/IAI.73.10.6479-6487.2005.

Standish, Alistair J., et Jeffrey N. Weiser. 2009. « Human Neutrophils Kill Streptococcus Pneumoniae via Serine Proteases ». *Journal of Immunology (Baltimore, Md.: 1950)* 183(4): 2602-9. doi:10.4049/jimmunol.0900688.

Steinfort, C, R Wilson, T Mitchell, C Feldman, A Rutman, H Todd, D Sykes, et al. 1989. « Effect of Streptococcus pneumoniae on human respiratory epithelium in vitro. »

Infection and Immunity 57(7): 2006-13.

Sumaiya, Krishnamoorthi, Dianne Langford, Kalimuthusamy Natarajaseenivasan, et Santhanam Shanmughapriya. 2022. « Macrophage migration inhibitory factor (MIF): A multifaceted cytokine regulated by genetic and physiological strategies ». *Pharmacology & Therapeutics* 233: 108024. doi:10.1016/j.pharmthera.2021.108024.

Sundberg-Kövamees, Marianne, Johan Grunewald, et Jan Wahlström. 2016. « Immune Cell Activation and Cytokine Release after Stimulation of Whole Blood with Pneumococcal C-Polysaccharide and Capsular Polysaccharides ». *International journal of infectious diseases: IJID: official publication of the International Society for Infectious Diseases* 52: 1-8. doi:10.1016/j.ijid.2016.07.004.

Sundström, Patrik, Filip Ahlmanner, Paulina Akéus, Malin Sundquist, Samuel Alsén, Ulf Yrlid, Lars Börjesson, et al. 2015. « Human Mucosa-Associated Invariant T Cells Accumulate in Colon Adenocarcinomas but Produce Reduced Amounts of IFN-γ ». *Journal of Immunology (Baltimore, Md.: 1950)* 195(7): 3472-81. doi:10.4049/jimmunol.1500258.

Tilloy, F., E. Treiner, S. H. Park, C. Garcia, F. Lemonnier, H. de la Salle, A. Bendelac, M. Bonneville, et O. Lantz. 1999. « An Invariant T Cell Receptor Alpha Chain Defines a Novel TAP-Independent Major Histocompatibility Complex Class Ib-Restricted Alpha/Beta T Cell Subpopulation in Mammals ». *The Journal of Experimental Medicine* 189(12): 1907-21. doi:10.1084/jem.189.12.1907.

Toubal, Amine, et Agnès Lehuen. 2021. « Role of MAIT Cells in Metabolic Diseases ». *Molecular Immunology* 130: 142-47. doi:10.1016/j.molimm.2020.12.014.

Toubal, Amine, Isabelle Nel, Sophie Lotersztajn, et Agnès Lehuen. 2019. « Mucosal-Associated Invariant T Cells and Disease ». *Nature Reviews. Immunology* 19(10): 643-57. doi:10.1038/s41577-019-0191-y.

Treiner, Emmanuel, Livine Duban, Seiamak Bahram, Mirjana Radosavljevic, Valerie Wanner, Florence Tilloy, Pierre Affaticati, Susan Gilfillan, et Olivier Lantz. 2003. « Selection of Evolutionarily Conserved Mucosal-Associated Invariant T Cells by MR1 ». *Nature* 422(6928): 164-69. doi:10.1038/nature01433.

Trevejo-Nunez, Giraldina, Waleed Elsegeiny, Parker Conboy, Kong Chen, et Jay K. Kolls. 2016. « Critical Role of IL-22/IL22-RA1 Signaling in Pneumococcal Pneumonia ». *Journal of Immunology (Baltimore, Md.: 1950)* 197(5): 1877-83. doi:10.4049/jimmunol.1600528.

Trivedi, Shubhanshi, Daniel Labuz, Cole P Anderson, Claudia V Araujo, Antoinette Blair, Elizabeth A Middleton, Owen Jensen, et al. 2020. « Mucosal-associated invariant T (MAIT) cells mediate protective host responses in sepsis » éd. Nicola L Harris, Satyajit Rath, et Nicola L Harris. *eLife* 9: e55615. doi:10.7554/eLife.55615.

Ubukata, Kimiko, Misako Takata, Miyuki Morozumi, Naoko Chiba, Takeaki Wajima, Shigeo Hanada, Michi Shouji, et al. 2018. « Effects of Pneumococcal Conjugate Vaccine on Genotypic Penicillin Resistance and Serotype Changes, Japan, 2010-2017 ». *Emerging Infectious Diseases* 24(11): 2010-20. doi:10.3201/eid2411.180326.

Veerapen, Natacha, Judith Hobrath, Amareeta K. Besra, et Gurdyal S. Besra. 2021. « Chemical Insights into the Search for MAIT Cells Activators ». *Molecular Immunology* 129: 114-20. doi:10.1016/j.molimm.2020.11.017.

Verhagen, Lilly M., Marien I. de Jonge, Peter Burghout, Kiki Schraa, Lorenza Spagnuolo, Svenja Mennens, Marc J. Eleveld, et al. 2014. « Genome-Wide Identification of Genes Essential for the Survival of Streptococcus Pneumoniae in Human Saliva ». *PloS One* 9(2): e89541. doi:10.1371/journal.pone.0089541.

Voskoboinik, Ilia, James C. Whisstock, et Joseph A. Trapani. 2015. « Perforin and Granzymes: Function, Dysfunction and Human Pathology ». *Nature Reviews Immunology* 15(6): 388-400. doi:10.1038/nri3839.

Wahl, Brian, Katherine L. O'Brien, Adena Greenbaum, Anwesha Majumder, Li Liu, Yue Chu, Ivana Lukšić, et al. 2018. « Burden of Streptococcus Pneumoniae and Haemophilus Influenzae Type b Disease in Children in the Era of Conjugate Vaccines: Global, Regional, and National Estimates for 2000–15 ». *The Lancet Global Health* 6(7): e744-57. doi:10.1016/S2214-109X(18)30247-X.

Walsh, Rebecca L., et Andrew Camilli. 2011. « Streptococcus pneumoniae Is Desiccation Tolerant and Infectious upon Rehydration ». *mBio* 2(3): 10.1128/mbio.00092-11. doi:10.1128/mbio.00092-11.

Wang, Huimeng, Criselle D'Souza, Xin Yi Lim, Lyudmila Kostenko, Troi J. Pediongco, Sidonia B. G. Eckle, Bronwyn S. Meehan, et al. 2018. « MAIT Cells Protect against Pulmonary Legionella Longbeachae Infection ». *Nature Communications* 9(1): 3350. doi:10.1038/s41467-018-05202-8.

Wang, Huimeng, Lars Kjer-Nielsen, Mai Shi, Criselle D'Souza, Troi J. Pediongco, Hanwei Cao, Lyudmila Kostenko, et al. 2019. « IL-23 costimulates antigen-specific MAIT cell activation and enables vaccination against bacterial infection ». *Science Immunology* 4(41): eaaw0402. doi:10.1126/sciimmunol.aaw0402.

Weiser, Jeffrey N., Daniela M. Ferreira, et James C. Paton. 2018. « Streptococcus Pneumoniae: Transmission, Colonization and Invasion ». *Nature Reviews. Microbiology* 16(6): 355-67. doi:10.1038/s41579-018-0001-8.

Wen, Xue, Xingli Zhang, Siji Nian, Gang Wei, Xiyuan Guo, Hong Yu, Xiang Xie, Yingchun Ye, et Qing Yuan. 2021. « Title of article: Mucosal-associated invariant T cells in lung diseases ». *International Immunopharmacology* 94: 107485. doi:10.1016/j.intimp.2021.107485.

Whitsett, Jeffrey A., et Theresa Alenghat. 2015. « Respiratory Epithelial Cells Orchestrate Pulmonary Innate Immunity ». *Nature Immunology* 16(1): 27-35. doi:10.1038/ni.3045.

van Wilgenburg, Bonnie, Liyen Loh, Zhenjun Chen, Troi J. Pediongco, Huimeng Wang, Mai Shi, Zhe Zhao, et al. 2018. « MAIT Cells Contribute to Protection against Lethal Influenza Infection in Vivo ». *Nature Communications* 9(1): 4706. doi:10.1038/s41467-018-07207-9.

van Wilgenburg, Bonnie, Iris Scherwitzl, Edward C. Hutchinson, Tianqi Leng, Ayako Kurioka, Corinna Kulicke, Catherine de Lara, et al. 2016. « MAIT Cells Are Activated during Human Viral Infections ». *Nature Communications* 7: 11653. doi:10.1038/ncomms11653.

Winter, Samantha J, Heike Kunze-Schumacher, Esther Imelmann, Zoe Grewers, Tabea Osthues, et Andreas Krueger. 2019. « MicroRNA miR-181a/b-1 Controls MAIT Cell Development ». *Immunology & Cell Biology* 97(2): 190-202. doi:10.1111/imcb.12211.

Witzenrath, Martin, Florence Pache, Daniel Lorenz, Uwe Koppe, Birgitt Gutbier, Christoph Tabeling, Katrin Reppe, et al. 2011. « The NLRP3 Inflammasome Is Differentially Activated by Pneumolysin Variants and Contributes to Host Defense in Pneumococcal Pneumonia ». *Journal of Immunology (Baltimore, Md.: 1950)* 187(1): 434-40. doi:10.4049/jimmunol.1003143.

Won, Eun Jeong, Jae Kyun Ju, Young-Nan Cho, Hye-Mi Jin, Ki-Jeong Park, Tae-Jong Kim, Yong-Soo Kwon, et al. 2016. « Clinical Relevance of Circulating Mucosal-Associated Invariant T Cell Levels and Their Anti-Cancer Activity in Patients with Mucosal-Associated Cancer ». *Oncotarget* 7(46): 76274-90. doi:10.18632/oncotarget.11187.

Xu, Calvin, Shihan Li, Thomas S. Fulford, Susan N. Christo, Laura K. Mackay, Daniel Hd Gray, Adam P. Uldrich, et al. 2023. « Expansion of MAIT Cells in the Combined Absence of NKT and Γδ-T Cells ». *Mucosal Immunology* 16(4): 446-61. doi:10.1016/j.mucimm.2023.05.003.

Xu, Rong, Laura C. Jacques, Shadia Khandaker, Daan Beentjes, Miguel Leon-Rios,

Xiaoqing Wei, Neil French, Daniel R. Neill, et Aras Kadioglu. 2023. « TNFR2+ Regulatory T Cells Protect against Bacteremic Pneumococcal Pneumonia by Suppressing IL-17A-Producing Γδ T Cells in the Lung ». *Cell Reports* 42(2): 112054. doi:10.1016/j.celrep.2023.112054.

Yahiaoui, Rachid Y., Casper Dj den Heijer, Evelien Me van Bijnen, W. John Paget, Mike Pringle, Herman Goossens, Cathrien A. Bruggeman, et al. 2016. « Prevalence and Antibiotic Resistance of Commensal Streptococcus Pneumoniae in Nine European Countries ». *Future Microbiology* 11: 737-44. doi:10.2217/fmb-2015-0011.

Yasutomi, Yusuke, Asako Chiba, Keiichi Haga, Goh Murayama, Ayako Makiyama, Taiga Kuga, Mamoru Watanabe, et al. 2022. « Activated Mucosal-Associated Invariant T Cells Have a Pathogenic Role in a Murine Model of Inflammatory Bowel Disease ». *Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology* 13(1): 81-93. doi:10.1016/j.jcmgh.2021.08.018.

Yesilkaya, Hasan, Vahid Farshchi Andisi, Peter W. Andrew, et Jetta J. E. Bijlsma. 2013. « Streptococcus Pneumoniae and Reactive Oxygen Species: An Unusual Approach to Living with Radicals ». *Trends in Microbiology* 21(4): 187-95. doi:10.1016/j.tim.2013.01.004.

Young, Mary H., Lance U'Ren, Shouxiong Huang, Thierry Mallevaey, James Scott-Browne, Frances Crawford, Olivier Lantz, et al. 2013. « MAIT Cell Recognition of MR1 on Bacterially Infected and Uninfected Cells ». *PLOS ONE* 8(1): e53789. doi:10.1371/journal.pone.0053789.

Youngs, Jonathan, Nicholas M. Provine, Nicholas Lim, Hannah R. Sharpe, Ali Amini, Yi-Ling Chen, Jian Luo, et al. 2021. « Identification of Immune Correlates of Fatal Outcomes in Critically Ill COVID-19 Patients ». *PLOS Pathogens* 17(9): e1009804. doi:10.1371/journal.ppat.1009804.

Yu, Huifeng, Amy Yang, Ligong Liu, Jeffrey Y. W. Mak, David P. Fairlie, et Siobhan Cowley. 2020. « CXCL16 Stimulates Antigen-Induced MAIT Cell Accumulation but Trafficking During Lung Infection Is CXCR6-Independent ». *Frontiers in Immunology* 11: 1773. doi:10.3389/fimmu.2020.01773.

Yuste, Jose, Marina Botto, James C. Paton, David W. Holden, et Jeremy S. Brown. 2005. « Additive Inhibition of Complement Deposition by Pneumolysin and PspA Facilitates Streptococcus Pneumoniae Septicemia ». *Journal of Immunology (Baltimore, Md.: 1950)* 175(3): 1813-19. doi:10.4049/jimmunol.175.3.1813.

Yuste, Jose, Ashwin Sen, Lennart Truedsson, Göran Jönsson, Liang-Seah Tay, Catherine Hyams, Helen E. Baxendale, et al. 2008. « Impaired Opsonization with C3b and Phagocytosis of Streptococcus Pneumoniae in Sera from Subjects with Defects in the Classical Complement Pathway ». *Infection and Immunity* 76(8): 3761-70. doi:10.1128/IAI.00291-08.

Zabijak, Luciane, Christophe Attencourt, Caroline Guignant, Denis Chatelain, Paulo Marcelo, Jean-Pierre Marolleau, et Emmanuel Treiner. 2015. « Increased Tumor Infiltration by Mucosal-Associated Invariant T Cells Correlates with Poor Survival in Colorectal Cancer Patients ». *Cancer immunology, immunotherapy: CII* 64(12): 1601-8. doi:10.1007/s00262-015-1764-7.

Zafar, M. Ammar, Masamitsu Kono, Yang Wang, Tonia Zangari, et Jeffrey N. Weiser. 2016. « Infant Mouse Model for the Study of Shedding and Transmission during Streptococcus Pneumoniae Monoinfection ». *Infection and Immunity* 84(9): 2714-22. doi:10.1128/IAI.00416-16.

Zafar, M. Ammar, Yang Wang, Shigeto Hamaguchi, et Jeffrey N. Weiser. 2017. « Host-to-Host Transmission of *Streptococcus pneumoniae* Is Driven by Its Inflammatory Toxin, Pneumolysin ». *Cell Host & Microbe* 21(1): 73-83. doi:10.1016/j.chom.2016.12.005.

Zhang, J. R., K. E. Mostov, M. E. Lamm, M. Nanno, S. Shimida, M. Ohwaki, et E. Tuomanen. 2000. « The Polymeric Immunoglobulin Receptor Translocates Pneumococci across Human Nasopharyngeal Epithelial Cells ». *Cell* 102(6): 827-37. doi:10.1016/s0092-

8674(00)00071-4.

Zhang, Yuanyue, Jacob T. Bailey, En Xu, Kunal Singh, Marieke Lavaert, Verena M. Link, Shanti D'Souza, et al. 2022. « Mucosal-Associated Invariant T Cells Restrict Reactive Oxidative Damage and Preserve Meningeal Barrier Integrity and Cognitive Function ». *Nature Immunology* 23(12): 1714-25. doi:10.1038/s41590-022-01349-1.

Zhao, Zhe, Huimeng Wang, Mai Shi, Tianyuan Zhu, Troi Pediongco, Xin Yi Lim, Bronwyn S. Meehan, et al. 2021. « Francisella Tularensis Induces Th1 like MAIT Cells Conferring Protection against Systemic and Local Infection ». *Nature Communications* 12(1): 4355. doi:10.1038/s41467-021-24570-2.

Ziętara, Natalia, Marcin Łyszkiewicz, Katrin Witzlau, Ronald Naumann, Robert Hurwitz, Jörg Langemeier, Jens Bohne, et al. 2013. « Critical Role for miR-181a/b-1 in Agonist Selection of Invariant Natural Killer T Cells ». *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 110(18): 7407-12. doi:10.1073/pnas.1221984110.

ANNEXE

cancers

MDPI

Review

Regulation and Functions of Protumoral Unconventional T Cells in Solid Tumors

Emilie Barsac [1,†], Carolina de Amat Herbozo [2,†], Loïc Gonzalez [1], Thomas Baranek [1], Thierry Mallevaey [2,3,‡] and Christophe Paget [1,*,‡]

1 Centre d'Étude des Pathologies Respiratoires, UMR1100, INSERM (Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale), Faculté de Médecine, Université de Tours, 37012 Tours, France; emilie.barsac@etu.univ-tours.fr (E.B.); loic.gonzalez@univ-tours.fr (L.G.); baranek@univ-tours.fr (T.B.)
2 Department of Immunology, University of Toronto, Toronto, ON M5S 1A8, Canada; caro.deamat@mail.utoronto.ca (C.d.A.H.); thierry.mallevaey@utoronto.ca (T.M.)
3 Institute of Biomedical Engineering, University of Toronto, Toronto, ON M5S 3G9, Canada
* Correspondence: christophe.paget@inserm.fr
† Both authors contributed equally.
‡ Both authors contributed equally.

Simple Summary: While the biology of unconventional T cells has been extensively studied in the context of infection, their role in tumor immunity has only recently emerged. In this review, we provide an overview of the current knowledge pointing towards protumoral functions of unconventional T cells in solid cancer. The tumor microenvironment factors that shape and control these deleterious properties are also reviewed. Finally, we discuss how these elements may be considered as future targets in cancer immunotherapy and the outstanding questions in the field.

Abstract: The vast majority of studies on T cell biology in tumor immunity have focused on peptide-reactive conventional T cells that are restricted to polymorphic major histocompatibility complex molecules. However, emerging evidence indicated that unconventional T cells, including γδ T cells, natural killer T (NKT) cells and mucosal-associated invariant T (MAIT) cells are also involved in tumor immunity. Unconventional T cells span the innate–adaptive continuum and possess the unique ability to rapidly react to nonpeptide antigens via their conserved T cell receptors (TCRs) and/or to activating cytokines to orchestrate many aspects of the immune response. Since unconventional T cell lineages comprise discrete functional subsets, they can mediate both anti- and protumoral activities. Here, we review the current understanding of the functions and regulatory mechanisms of protumoral unconventional T cell subsets in the tumor environment. We also discuss the therapeutic potential of these deleterious subsets in solid cancers and why further feasibility studies are warranted.

Keywords: unconventional T cells; γδT; NKT; MAIT; immunoregulation; cytokines; solid cancer; protumor; tumor microenvironment

check for updates

Citation: Barsac, E.; de Amat Herbozo, C.; Gonzalez, L.; Baranek, T.; Mallevaey, T.; Paget, C. Regulation and Functions of Protumoral Unconventional T Cells in Solid Tumors. *Cancers* **2021**, *13*, 3578. https://doi.org/10.3390/cancers13143578

Academic Editor: Theresa L. Whiteside

Received: 23 May 2021
Accepted: 12 July 2021
Published: 16 July 2021

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Copyright: © 2021 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

1. Introduction

Despite tremendous advances in treatment and earlier detection, cancer remains one of the most devastating diseases worldwide, with around 20 million new cases and 10 million cancer-related deaths in 2020. It is now well established that immune cell composition within tumors has prognosis significance in a wide array of cancers. Among tumor-infiltrating leukocytes are unconventional T (UT) cells, a heterogeneous family of thymus-derived T cells that respond to antigens (Ags) that are invisible to conventional major histocompatibility complex (MHC) class I- and II-restricted $CD4^+$ and $CD8^+$ T cells. UT cells comprise three main lineages, namely CD1d-restricted natural killer T (NKT), MR1-restricted mucosal-associated invariant T (MAIT) and γδT cells. In line with their quasi-monomorphic restricting elements, the T cell receptors (TCRs) of UT cells recognize

Ags of limited diversity, including lipid-based Ags and small metabolites. This is of interest in tumor biology in which major metabolic changes are observed and neoAgs of glycolipid nature have been reported [1,2]. In addition, UT cells express innate receptors such as natural killer (NK) receptors (NKRs) that widen their tumor cell-recognition capacity. The involvement of UT cells in tumor immunity has emerged over the last two decades using UT cell-deficient mice in many models of carcinogenesis, transplantable tumors and genetically controlled spontaneous models. In humans, a recent meta-analysis of around 18,000 tumors identified T cells co-expressing CD161 as one of the most favorable prognostic markers [3], a phenotype reminiscent of UT cells.

Although UT cells have been mainly recognized for their antitumor functions, accumulating evidence suggests that UT cells can also exert protumoral activities. This can be explained by the fact that UT cells are composed of discrete effector subsets that fit into core regulatory (T_H1-, T_H2- and T_H17-like) "immune modules", similar to conventional $CD4^+$ T cells and innate lymphoid cells (ILC) [4].

In this review, we first broadly introduce fundamental UT cell biology in mice and humans. In the context of tumor recognition, we then outline UT cell activation mechanisms and functions that promote tumor progression/escape. Finally, we discuss the possible future implications of these concepts for cell-based treatments of human solid cancers.

2. Generalities on UT Cells

One of the most notable differences between NKT, MAIT and γδT cells is the nature of the Ags they recognize through their TCRs, namely glycolipids, riboflavin derivatives and phosphorylated metabolites of the isoprenoid pathway, respectively. The presentation and/or recognition of such ligands involves the highly conserved molecules CD1d, MR1 and butyrophilin, respectively (Table 1). Beyond this, UT cells share some developmental trajectories, activation mechanisms and effector functions.

Table 1. TCR repertoire, restriction and antigens of the main UT cell lineages.

Lineages		**γδT Cells**		**MAIT Cells**		**iNKT Cells**		**vNKT Cells**	
Species		*Mouse*	*Human*	*Mouse*	*Human*	*Mouse*	*Human*	*Mouse*	*Human*
TCR repertoire		Restricted including germline-encoded TCRs (e.g., Vγ1Vδ6.3, Vγ5Vδ1, Vγ6Vδ1) [5]	Semi-invariant or variant Restricted number of γ and δ chains [5]	Semi-invariant Vα19-Jα33 Restricted number of β chains [6,7]	Semi-invariant Vα7.2-Jα33 Restricted number of β chains [7]	Semi-invariant Vα14-Jα18 Restricted number of β chains [8]	Semi-invariant Vα24-Jα18 Restricted number of β chains [8]	Diverse, including oligoclonal Vα3.2Jα7, Vα1Jα9 Restricted number of β chains including Vβ8.1 and Vβ3.1 segments [9]	Diverse [9]
Restricting elements		Mainly unknown CD1d T10/T22 butyrophilin-like molecules (Skint-1) [10]	Butyrophilin 3A1/2A1 (Vγ9Vδ2) CD1d (Vδ1) CD1c viral glycoproteins [11]	MR1 [12]		CD1d [13]		CD1d [9]	
TCR ligands	**Natural**	Unknown Cardiolipin Phycoerythrin [14]	IPP, HMBPP (Vγ9Vδ2) Sulfatide and α-GalCer (Vδ1) EPCR (Vγ4Vδ5) [15]	Microbial-derived vitamin B2 metabolites (5-OP-RU, 5-OE-RU) [16]		α-GalCer Microbial α-derived glycolipids Ganglioside [17–19]		Sulfatide, LPC, PG Hydrophobic peptides β-GlcCer, LysoGL1 [20]	Sulfatide, LPC, PG β-GlcCer, LysoGL1 [20]
	Synthetic	-	Zoledronate *, Pamidronate * (Vγ9Vδ2) [21]	5-OP-RU derivatives [16,22]		KRN7000 ** and derivatives Ganglioside (C24:1 GM3 and GD3) [23,24]	KRN7000 ** and derivatives [25]	-	-

MAIT, mucosal-associated invariant T; iNKT, invariant natural killer T; vNKT, variant natural killer T; 5-OP-RU, 5-(2-oxopropylideneamino)-6-d-ribitylaminouracil; 5-OE-RU, 5-(2-oxoethylideneamino)-6-D-ribitylaminouracil; α-GalCer, α-galactosylceramide; β-GlcCer, β-glucosylceramide; LPC, lysophosphatidylcholine; LysoGL1, glucosylsphingosine; PG, phosphatidylglycerol. *, Aminobisphosphonates that inhibit farnesyl pyrophosphate synthase culminating in intracellular IPP accumulation; **, synthetic analog of α-galactosylceramide.

2.1. UT Cell Ontogeny

UT cells emerge at different branching points during thymocyte development (Figure 1), upon rearrangement of the appropriate TCR gene segments. At the $CD4^{-}CD8^{-}$ double negative 2/3 (DN2/3) stage, when the *Tcrb*, *Tcrg* and *Tcrd* gene loci rearrange, thymocytes that express a productive γδ TCR undergo a single positive selection process and subsequent maturation to form the γδT cell lineage [26–28]. Discrete mouse and human γδT cell populations develop in a series of overlapping waves starting from the fetal period. These populations are defined by their TCR variable region usage, preferential homing to particular peripheral tissues and discrete effector functions (see [5,10,29] for reviews).

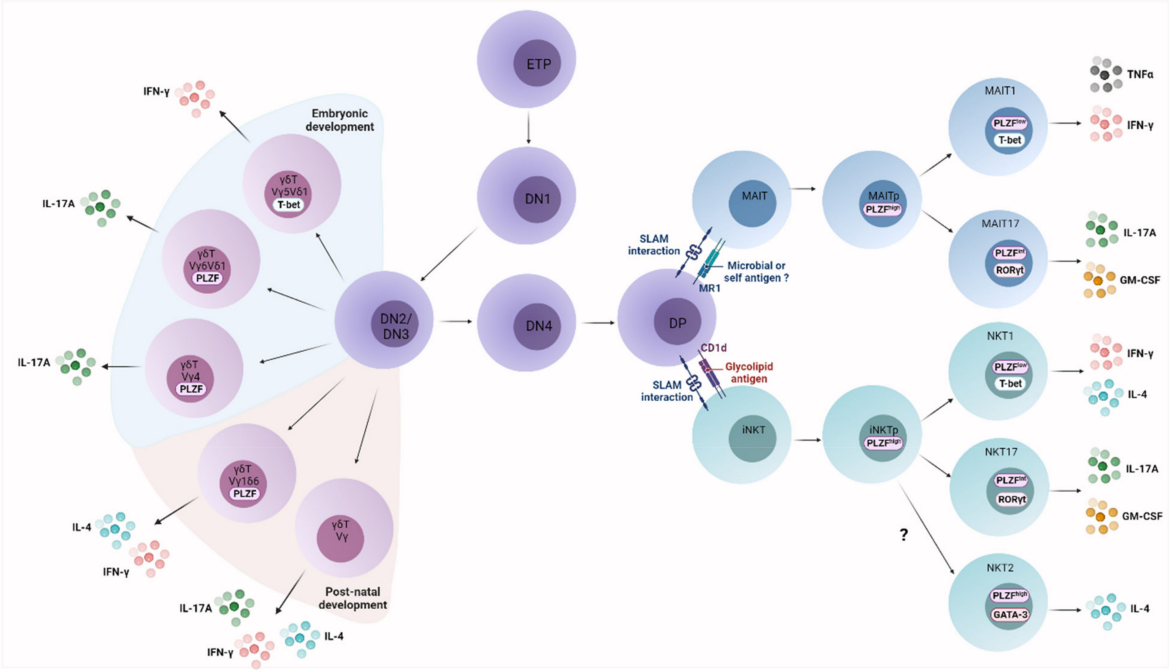


Figure 1. UT cell development. UT cell lineages branch away from mainstream T cells at different stages (DN2/3 for γδT cells and DP for MAIT and iNKT cells) within the thymus. TCR usage, cytokine profile and key transcription factors that define and control the differentiation of each subset are depicted.

Both NKT and MAIT cells emerge from the $CD4^{+}CD8^{+}$ double-positive (DP) thymocyte pool, when developing thymocytes rearrange and express the TCRα chain and undergo positive selection (see [29,30] for reviews). At this stage, thymocytes expressing the canonical TRAV11-TRAJ18 (TRAV10-TRAJ18 in humans) or TRAV1.2-TRAJ33 TCRα chain and undergo positive selection will be driven to the invariant (i)NKT and MAIT cell lineages, respectively [8,31]. Unlike conventional T cells, iNKT and MAIT cells are positively selected by CD1d- and MR1-expressing DP thymocytes, respectively [8,12,31–33], and their development also requires SLAM family receptor activation, especially Slamf6 (Ly108) [34–36], and strong TCR signaling, which induces the expression of the transcription factor promyelocytic leukemia zinc finger (PLZF), a master regulator of UT cell effector programs [37–42]. Of note, a population of CD1d-restricted variable (v)NKT cells is found in mice and humans. vNKT cells respond to glycolipid Ags not recognized by iNKT cells, such as sulfatides (Table 1). Little is known about the development of these cells and their functions in disease, due to the lack of specific reagents to track them [43].

2.2. UT Cell Effector Differentiation

Like conventional $CD4^{+}$ T cells and ILCs, UT cells differentiate into discrete type 1 (IFN-γ-producing), type 2 (IL-4-producing) and type 3 (IL-17-producing) effector subsets (Figure 1) that require the expression of the signature transcription factors T-bet, PLZF/GATA-3 and RORγt, respectively [36,44,45]. In mice, iNKT/MAIT/γδT1 and 17 can

be found in various proportions in most tissues. Bona fide MAIT2 and γδT2 cells are virtually absent in mice [32,41,42,46,47], and the existence of a fully differentiated iNKT2 effector subset has recently been challenged [44,48]. UT cell effector subsets can differentiate in the thymus or in peripheral tissues [42–44,47,49,50].

It is not clear whether discrete iNKT cell subsets exist in humans. However, a recent unbiased transcriptomic analysis identified different clusters of circulating iNKT cells, including immature $CD4^+$ iNKT cells, and two clusters with cytotoxic or regulatory signatures [45]. Most human MAIT cells appear to co-express T-bet and RORγt [41,46]. γδT cells expressing high levels of the TCR/CD3 complex, irrespective of their TCR repertoire, express RORγt and produce T_H17 responses [47]. Mouse IL-17-producing Vγ6Vδ1 cells similarly express high TCR levels [51].

Although only imperfectly understood, the effector differentiation of some UT cells is influenced by TCR signal strength as well as cytokines. In addition, the functional relevance of discrete UT cell effector subsets during cancer immunity has not been fully established.

2.3. Activation Mechanisms of UT Cells

In addition to cognate Ag detection via their TCRs, UT cells respond to stress- or pathogen-induced surface molecules and cytokines (see [7,52,53] for reviews). This broadens the capacity of UT cells to recognize and respond to infectious microbes and tumor cells.

2.3.1. TCR-Dependent Signals

iNKT cells respond to glycolipid Ags presented by CD1d, such as α-galactosylceramide (α-GalCer) [17]. Related α-glycolipid Ags have been isolated from various pathogenic or commensal microbes (see [25] for review). vNKT cells respond to different glycosphingolipids and phospholipids (see [20] for review). MAIT cells have been shown to respond to riboflavin (vitamin B2) metabolic derivatives synthetized by certain bacteria, fungi and yeast, presented in the context of MR1. These include 5-(2-oxopropylideneamino)-6-D-ribitylaminouracil (5-OP-RU) and 5-(2-oxoethylideneamino)-6-D-ribitylaminouracil (5-OE-RU) [16,54]. Although self-Ags are very likely involved in the development and peripheral activation of iNKT and MAIT cells, their precise nature remains controversial or elusive [49,50].

Human Vγ9Vδ2 T cells respond to small phosphorylated metabolites (i.e., phosphoantigens (PAgs)) produced by both microbial and mammalian cells. PAg recognition by the γδTCR is dependent on butyrophilin (BTN) and butyrophilin-like (BTNL) molecules [11]. Foreign or self-derived PAgs interact with an intracellular domain of BTN3A1 to induce TCR binding [55,56]. Recently, BTN2A1 was proposed to play a critical role in the $V\gamma9V\delta2^+$ T cell activation in association with BTN3A1 [57]. In addition, CD1d-restricted γδT subsets that recognize lipid-based antigens such as phosphatidylethanolamine (human $V\delta1^+$ and $V\delta2^+$) [58], cardiolipin (various mouse Vγ subsets) [52] and sulfatide (human $V\delta1^+$) [53,59] have been identified in mice and humans. Ags that activate other γδT cell subsets in humans and mice remain elusive.

2.3.2. TCR-Independent Signals

UT cells constitutively express cytokine receptors and can rapidly respond to various cytokines produced by activated dendritic cells (DCs), macrophages, neutrophils, epithelial/endothelial/stromal cells or infected/tumor cells, including IL-12, IL-1β, IL-18, IL-23, IL-7, IL-15 and type I IFNs (see [52,53,60,61] for reviews). Irrespective of their lineage, type 1 effector UT cells express high levels of IL-15, IL-12 and IL-18 receptors, whereas type 3 effector subsets express IL-7, IL-1 and IL-18 receptors. In addition, UT cells also express germline-encoded activating or inhibitory NK receptors such as NKG2D, NKG2A, CD94, NK1.1/CD161, 2B4 and KLRG1 [62]. NKG2D is particularly relevant as its ligands, such as MHC-I-like molecules (MICA, MICB) and ULBP4 are upregulated by tumor cells [63]. Another classical NK receptor, FcγRIII (CD16), enables UT cells to participate in antibody-dependent cell toxicity [63]. Finally, some γδT cells display a stable expression of the

natural cytotoxicity receptors such as NKp30, NKp44 and NKp46 [63]. The contribution of these receptors in MAIT and NKT cell biology remains elusive. Of note, similar expression patterns of cytokine and innate receptors have been reported for ILC subsets [64].

2.4. Functional Diversity of UT Cells

UT cells play a crucial role in orchestrating innate and adaptive immune responses by sharing common immunoregulatory and effector functions such as cytotoxicity and the production of various cytokines and chemokines. UT cells also seem to play important functions in tissue physiology and remodeling (see [7,52,53,65,66] for reviews).

2.4.1. Cytotoxicity

Activated UT cells can trigger apoptosis in target cells through the release of secretory granules containing granzyme B, granulysin and perforin and/or by engaging death receptors such as CD95 (Fas) and tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL). Thus, iNKT, MAIT and γδT cells have been shown to efficiently kill pathogen-infected cells mainly through granzyme B activities (see [67–71] for reviews). However, even if these three lineages appear to be fully equipped to mediate cytotoxicity, it remains unclear whether bona fide cytotoxic UT subsets exist as demonstrated for conventional T ($CD8^+$ T cells) and innate lymphoid cells (NK cells). This could be highly relevant in the context of cancer. Of note, the cytotoxic potential of vNKT cells is far less understood, although they seem to mediate epithelial cell cytotoxicity during intestinal inflammation [72].

iNKT and γδT cells have been extensively investigated for their ability to directly kill tumor cells (see [60,61] for reviews). Although their killing activity was initially described to rely on perforin-dependent pathways, tumor cell eradication by iNKT and γδT cells can also be mediated through ligation of TRAIL on tumor cells [73,74]. In addition, the engagement of CD95 on tumor cell lines by FasL-expressing iNKT and γδT cells can also mediate tumor cell death [65,75]. Whether MAIT cells can directly kill tumor cells remains unclear. However, MAIT cells from colorectal cancer patients presented an exhausted phenotype associated with reduced granzyme B production [66]. In addition, checkpoint blockade therapy (anti-PD1) in patients with metastatic melanoma enhanced granzyme B production by MAIT cells [76].

2.4.2. Release of Immunoregulatory Factors

Like conventional $CD4^+$ T cells and ILCs, activated UT cell subsets can selectively produce copious amounts of cytokines related to T_H1 (IFN-γ, TNF-α), T_H2 (IL-4, IL-5, IL-13) or $T_H17/22$ (IL-17, IL-21, IL-22, GM-CSF) (see [52,53,77] for reviews). Thus, they can modulate the activation status of several other leukocytes such as neutrophils, macrophages, NK cells, DCs, regulatory T cells, conventional $CD4^+$ and $CD8^+$ T cells and B cells (see [7,53,78] for reviews). Cross-regulation has also been reported between UT cells from different (sub)lineages [77,79–81], although the interplay between MAIT cells and other UT cells remains to be demonstrated. Another way for UT cells to interact with immune cells is through the release of CC and CXC chemokines such as CCL3, CCL4, CCL5, CCL11 and CXCL10 enabling them to recruit NK cells, macrophages, neutrophils, eosinophils, DCs and conventional T cells (see [52,53,77] for reviews).

2.5. UT Cell Populations: Redundant Functions for Specific Roles?

The multilayered organization of the immune system raises the issue of uselessness or redundancy in certain cellular compartments [82]. According to their quite conserved functions, such a question might apply to UT cells. It is, however, important to mention that these three lineages have been co-conserved in mammals [83] with few exceptions (e.g., lagomorphs and cattle). Besides their non-redundant antigenic repertoire, UT cell effector subsets seem to seed lymphoid and nonlymphoid tissues with a specific positioning. For instance, a recent study reported that MAIT and iNKT cells populate the same peripheral tissues but with inverse proportions of T_H1-like and T_H17-like subsets [84]. A specific

role for UT cell populations in tissue physiology has been recently unraveled (see [67–69] for reviews). Thus, γδT cells play an important role in would healing in the skin [85] and inhibition of fibrosis in the lungs [86]. In adipose tissue in which they are abundant, UT cells seem to regulate thermogenesis, tissue innervation, insulin resistance and lipid metabolism [67–69]. However, some controversies have been reported, and functional investigation of the three populations at once should be encouraged. γδT cells have been recently been shown to infiltrate immune-privileged sites such as meninges and testis [78,87–89]. The potential presence and biological activity of iNKT and MAIT cells in these tissues have not been investigated yet.

3. Influence of the Tumor Microenvironment on UT Cell Functions

The tumor microenvironment (TME) is a complex milieu orchestrated by the tumor and comprising a variety of molecular and cellular determinants. In this section, we review the influence of tumor-derived ligands, TME soluble factors and microbiota on intratumoral UT cell biology (e.g., recruitment, polarization, activation, exhaustion) (Figure 2).

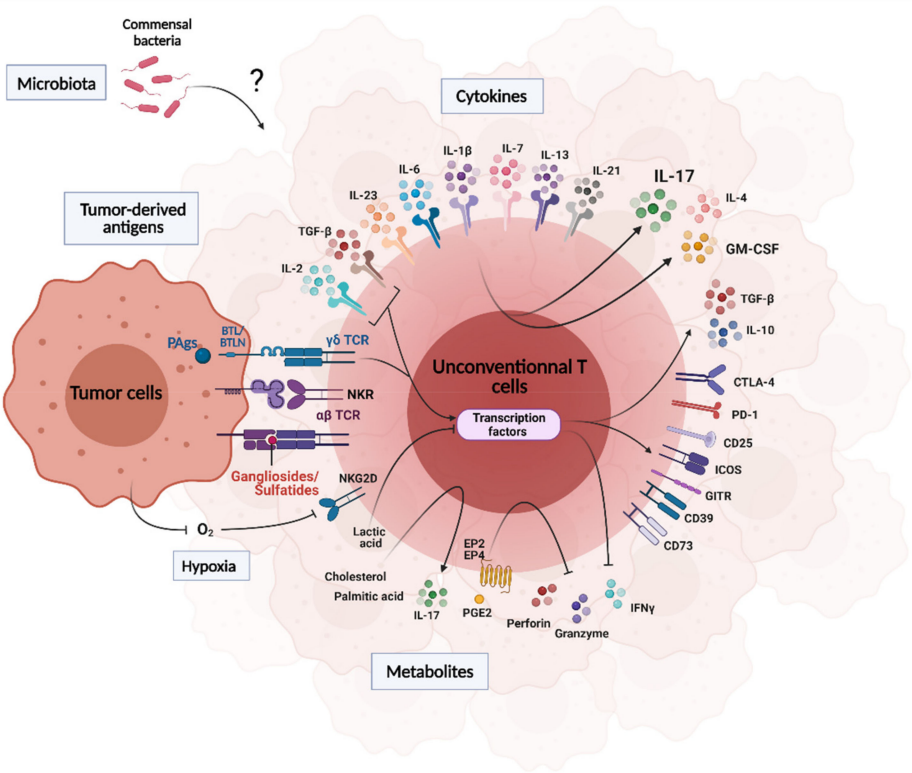


Figure 2. Tumor environment factors that regulate UT cell activity and functions. The regulatory processes depicted here are different from one UT cell subset to another. A close interplay occurs between the TME and UT cell biology. This is mediated by several mechanisms, including cytokine–cytokine receptor ligation, sensing of metabolites and chemical changes (O_2 and pH). UT cells may also interact with microbiota and/or microbiota-derived factors within the TME. Finally, UT cells can react to TME-derived Ags through their TCRs.

3.1. Tumor-Derived Antigens

The poor immunogenicity of classical MHC class I- and II-restricted tumor antigens is multifactorial including low expression of MHC molecules, antigenic discontinuum and instability of the peptide–MHC complex [90]. The immunogenic potential and biological relevance of tumor-derived UT cell ligands are less understood. However, tumor cells display an active metabolic flux leading to intense regulation of particular pathways [91,92] that could uncover UT cell Ags.

For instance, mouse and human iNKT cells have been shown to react to CD1d-expressing tumor cells [93,94], suggesting that tumor cells can generate/uncover and present CD1d-dependent iNKT cell Ags. Gangliosides such as the monosialylganglioside GM3 and disialylgangliosides GD3 and GD2 as well as modified species have been recognized as tumor Ags in multiple cancer types [95]. Tumor-derived GM3 (N-glycolyl-GM3) and GD3 have been shown to regulate iNKT cell activity, including proliferation and cytokine profile, in a CD1d-dependent manner [96–98]. Using bulk gangliosides, other studies have reported an inhibitory potential for GM3 and GD3 on TCR-mediated iNKT cell activation [99–101]. We recently demonstrated that GM3 and GD3 comprising a d18:1–C24:1 ceramide backbone were able to activate iNKT cells while other species failed to do so [24]. This may partially explain the conflicting results since bulk gangliosides contain various ceramide species resulting in a potential competition between inhibiting and activating molecules. For example, C24:1 gangliosides are almost absent in commercial bovine buttermilk-derived GM3 [24], a common source of gangliosides for bioassays. Although it is unclear whether iNKT cells are able to react to the GD2 ganglioside in a natural setting, human iNKT cells engineered to express a chimeric antigen receptor against GD2 are a promising novel therapy to treat neuroblastoma [102–104]. Interestingly, ER stress, which is activated in tumor cells through the unfolded protein response [105], has been recently shown to generate endogenous neutral ligands that could activate iNKT cells [106].

The ability of vNKT cells to recognize tumor Ags has not been described so far. It is interesting to note that most of the identified CD1d-restricted vNKT ligands are phospholipids (e.g., lysophosphatidylcholine, phosphatidylethanolamine, phosphatidylglycerol and cardiolipin) [107], which are highly enriched in mitochondrial membranes [108]. The mitochondrial reprogramming that occurs during tumorigenesis and cancer progression [109] might therefore affect phospholipid metabolism to generate CD1d-dependent vNKT cell regulators. To date, the best characterized Ag for vNKT cells is the glycosphingolipid C24:1 sulfatide [110]. Sulfatides are commonly found in mouse and human tumor cells. Although C24:1 sulfatide is one of the major species under physiological conditions, it appears to constitute a minor fraction in transformed cells [111].

As mentioned previously, tumor cells can express high levels of some PAgs, such as isopentyl pyrophosphate (IPP), which activates the Vγ9Vδ2 T cells [112]. IPP accumulation in tumor cells is a complex and not entirely understood process but might rely on the reduced expression of the IPP-consuming enzyme, farnesyl pyrophosphate synthase [92]. BTN molecules are critical in the PAg-dependent activation of Vγ9Vδ2 T cells [55–57] by tumor cells, although a mechanism involving a cell surface F1-ATPase-like/apolipoprotein A1 complex has also been proposed [113].

Mammalian cells, including transformed cells, are believed to lack a functional riboflavin pathway, precluding the generation of the currently identified MR1-restricted MAIT cell ligands. However, a recent study demonstrated a key MR1–MAIT cell axis controlling tumor growth and metastasis [114]. Defining the source and identity of the "endogenous" ligands in this system is an outstanding question. Of note, tumor cell-derived MR1-restricted Ags have been recently identified but were shown to activate non-MAIT MR1-restricted T cells [115].

3.2. Cytokines, Metabolites, pH and Hypoxia

Many soluble factors, such as cytokines, metabolites, nutrients or oxygen, can influence tumor-infiltrating UT cells to foster a local immunosuppressive environment, which promotes tumor growth.

Several cytokines such as IL-1β, IL-6, IL-7, IL-23 and TGF-β produced within the TME are involved in polarization, activation and proliferation of protumoral γδT cells associated with a T_H17-like profile. In breast cancer and Lewis lung carcinoma metastatic model, IL-1β induces IL-17 production by tumor-infiltrating γδT cells [116,117]. In fibrosarcoma, Wakita and colleagues showed that IL-17 in the TME was mostly produced by γδT cells. In this study, IL-6 and TGF-β polarized intratumoral γδT cells towards a γδT17 profile,

which produced IL-17 in an IL-23-dependent manner [118]. Elevated expression of IL-7 is associated with poor prognosis in various cancer types [119–121]. Furthermore, tumor-derived IL-7 controls the accumulation and activity of both protumoral γδT17 and iNKT17 cells in breast and ovarian cancer models [122,123]. We demonstrated a critical role for type I IFN signaling in negatively controlling IL-7-dependent accumulation of γδT17 cells in the tumor bed [122]. Since we and others found that IL-7 was a preferential proliferative factor for the three lineages of IL-17-producing UT cells [124–127], targeting the IL-7/UT17 cell axis might be of interest for therapeutic purposes.

In addition to promoting a T_H17-like profile, TGF-β was shown to convert Vγ9Vδ2 T cells with a regulatory profile characterized by the expression of Foxp3. These cells expressed inhibitory receptors such as ICOS, CD25 and GITR and secreted high levels of TGF-β and IL-10 capable of inhibiting T cell proliferation and activation [128,129]. Similarly, the addition of TGF-β to TCR-activated iNKT cells induces suppressive $Foxp3^+$ iNKT cells in humans and mice [130,131]. Interestingly, in human colorectal cancer, TGF-β induced tumor-infiltrating regulatory γδT cells expressing high levels of CD39, CTLA-4, CD25, PD-1 and Foxp3 [132]. Upon stimulation, this subset produced IL-10, IL-17 and GM-CSF [132]. A similar exhausted phenotype was reported for MAIT cells from colon cancer patients [66], a cancer type in which TGF-β is produced in high levels [133].

IL-4 is the prominent T_H2-related cytokine and has been associated with the proliferation and survival of several cancer cells. The addition of IL-4 to PBMC from healthy donors promoted the growth of IL-10-producing Vδ1 T cells [134]. In B16F10 melanoma model, genetic or antibody-mediated IL-4 blockade promoted Vγ4 T cell-dependent antitumor functions [135]. The IL-4 receptor-signaling also induces IL-13 production by vNKT cells, resulting in the repression of tumor immunosurveillance in a model of fibrosarcoma [136]. Importantly, this phenomenon was not found in IL-4-deficient animals, suggesting an autocrine role for IL-13 through IL-4R signaling.

Although IL-21 has been mainly described to enhance cytotoxic functions of both $CD8^+$ T and NK cells [137], it has recently been associated with oncogenic properties [138]. Similar to the phenotype obtained under TGF-β pressure, expansion of Vγ9Vδ2 or Vδ1 T cells in presence of IL-21 promoted the emergence of a regulatory subtype capable of producing IL-10 [139,140]. In addition, rIL-21 administration in patients with stage IV metastatic melanoma reduced IFN-γ and TNF-α production and enhanced the production of IL-4 by iNKT cells [141]. These data may support a regulatory effect of IL-21 on the protumoral functions of iNKT cells.

Tumors grow in an altered environment characterized by an acidic extracellular milieu, dysregulated metabolic pathways and hypoxia [142–144]. Recently, two studies showed that lactic acid in the TME impairs the metabolism and IFN-γ production of iNKT cells in mice and humans [145,146]. This effect was proposed to rely on inhibition of mammalian target of rapamycin (mTOR) signaling and nuclear translocation of PLZF [145]. Interestingly, a recent study showed defective mTORC1-dependent glycolytic metabolism and type 1 effector response in MAIT cells of obese patients [147] that may have some implications in cancer [148].

The arachidonic acid metabolite prostaglandin E_2 (PGE2) derives from cyclooxygenase-2 (COX-2) and is associated with poor clinical outcome in various cancers. PGE2 production by mesenchymal stem cells was described to suppress antitumoral Vγ9Vδ2 T cell response through the engagement of E-prostanoid 2 (EP2) and EP4 receptors [149,150]. In addition, γδT cell-mediated lysis was inhibited by increased release of PGE2 by pancreatic tumor cells linked to an enhanced COX-2 expression [151]. PGE2 produced by human lung cancer cells was also proposed to inhibit the secretion of granzyme B, perforin and IFN-γ by $CD3^+$ $CD56^+$ cells, which are reminiscent of UT cells [152]. Finally, COX-2 inhibition restored the proliferative capacity of blood iNKT cells isolated from patients with laryngeal cancer [153]. Recently, palmitic acid and cholesterol have been described as key promoting factors for γδT17 cells [154]. Cholesterol treatment boosted γδT17 cell proliferation and high-fat diet promoted their expansion and accumulation in different tumor models. Interestingly,

lipase inhibition induced a decreased number of intratumoral γδT17 cells associated with a reduced growth of B16F10 tumors in mice [154]. Palmitic acid also induces iNKT cell protumoral functions by inducing the degradation of *Tbx21* transcripts and therefore blunting IFN-γ production [155].

Hypoxia is an important factor in the host antitumor response. Recently, Park and colleagues elegantly showed that antitumoral functions of brain tumor-infiltrating γδT cells were impaired through HIF-1α-induced apoptosis and NKG2D downregulation. Interestingly, reoxygenation of the TME restored NKG2D-related antitumoral functions of γδT cells [156].

3.3. Microbiota

The microbiota contributes to the proper development, maturation and function of the immune system, thereby influencing homeostatic immunity and disease susceptibility. Commensal microbes have been shown to regulate tumor immunosurveillance and, more recently, responses to checkpoint blockade cancer immunotherapies [157,158]. Germ-free (GF) mice, which are devoid of commensal microbes, have multiple and diverse defects in UT cell homeostasis and function. Most strikingly, MAIT cells are virtually absent in GF mice, and although they still develop in the thymus of these animals, residual MAIT cells fail to proliferate and mature properly [12,42,159,160]. γδT and iNKT cell defects in GF mice are more subtle, tissue-specific and relate more to their effector differentiation and/or functional response. A seminal study from Lefrancois and Goodman demonstrated that intestinal γδT cells in GF mice lack cytotoxic activity [161]. In addition, γδT17 cells are drastically reduced in GF mice, including in the intestines, lungs and the skin [58,162,163], and intestinal γδT17 cells in GF mice fail to respond to bacterial infection [164]. The development and tissue distribution of iNKT cells are largely unaffected in GF mice, except for an increased prevalence in the lungs and intestines [165,166].

Normal UT cell homeostasis can be restored through the colonization of GF mice with a complex microbiota or selected microbes. Interestingly, early life microbial colonization of GF mice, but not post-weaning, restores proper iNKT and MAIT cell homeostasis and function [160,167,168]. Normal MAIT numbers and functions are restored in GF mice by the colonization with riboflavin-expressing bacteria such as *Bacteroidetes thetaiotaomicron*, *Lactobacillus casei* or *Escherichia coli* but not by bacteria deficient in the riboflavin synthesis pathway such as *Enterococcus faecalis* [160,168,169]. Similarly, colonization with *Bacteroidetes fragilis* or *Sphingomonas yanoikuyake*, which express iNKT cell ligands, but not *E. coli*, can restore proper iNKT cell homeostasis [165,170]. Finally, the skin commensals Corynebacteria and their cell wall component mycolic acid promote the accumulation of skin-resident γδT17 cells [171].

The role that commensal microorganisms—or their by-products—play in fine-tuning UT cell responses and their ability to regulate antitumor responses is emerging. A seminal study by Jin et al. demonstrated that the microbiota promotes the accumulation of IL-17-producing Vγ6Vδ1 cells in the lungs and lymphoid tissues, which fuels inflammation and promotes lung adenocarcinoma induced by Kras mutation and p53 loss [172]. The microbiota appears to impact iNKT cell homeostasis and response during lung and gut inflammation [166,173]. However, it is unclear whether iNKT cells themselves were altered in these studies. Interestingly, dysbiosis induced by antibiotic treatment leads to the accumulation of IFN-γ-producing iNKT cells (presumably iNKT1) in the liver, which prevents tissue regeneration following partial hepatectomy but provides antitumor surveillance [159,174]. MAIT cell development critically relies on the microbiota. However, whether dysbiosis (e.g., antibiotic treatment) affects their responses is currently unknown.

4. Emerging Protumoral Functions of Intratumoral Unconventional T Cells

Both IL-17 and GM-CSF have been associated with protumoral activities in experimental models of solid cancers resulting in increased tumor growth and metastasis. Recent evidence has indicated that UT cells represent an early and prime source of these two

mediators within the tumor microenvironment. The protumoral activities of UT cells are largely linked—but not restricted—to their ability to secrete IL-17 and GM-CSF. The mechanisms underlying protumoral UT cell activities involve different pathways such as increased angiogenesis, recruitment of immune cells with suppressive activities and direct inhibition of antitumor functions (Figure 3).

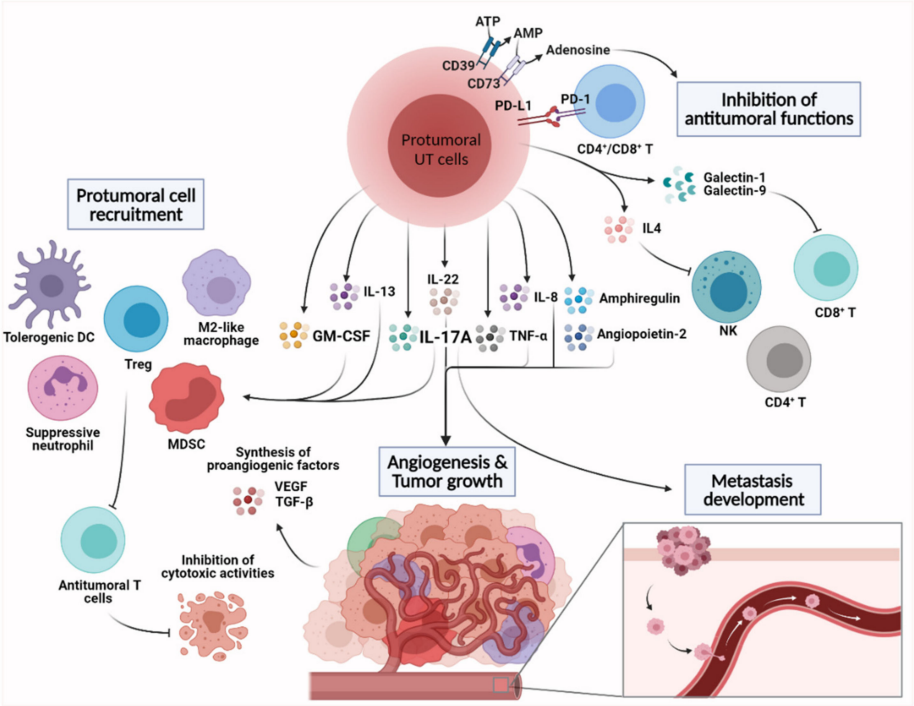


Figure 3. Protumoral functions of UT cells in the tumor microenvironment. The protumural functions of UT cells are mainly associated with the release of cytokines, chemokines and growth factors. In turn, these mediators have roles in the induction of angiogenesis and tumor cell proliferation. They can also contribute to the recruitment of multiple myeloid sublineages with immunosuppressive functions. Finally, UT cell-derived cytokines, especially IL-17, can trigger metastasis development. Inhibition of cells with antitumor functions is another pathway for tumor-promoting UT cells. This includes the suppression of NK and T cell responses through the production of adenosine; engagement of PD-1 by PD-L1; and the release of IL-4, galectin-1 and galectin-9.

4.1. Angiogenesis and Tumor Cell Proliferation

Angiogenesis is a key protumoral physiological process that controls tumor outgrowth and metastasis through de novo formation of blood vessels, which provide oxygen and nutrients to tumor cells, as well as filtrating metabolic byproducts, therefore fighting against hypoxia and cell death. IL-17 [160] and GM-CSF [175] have been shown to control the expression of proangiogenic factors by tumor cells, including vascular endothelial growth factors (VEGF), angiopoietins and TGF-β. As important IL-17 producers, γδT cells have been associated with the synthesis of proangiogenic factors in models of fibrosarcomas and ovarian carcinomas [118,123,162,163,176]. γδT cell-dependent effects of IL-17 on the endothelium could also control vessel permeability, favoring metastasis formation in the lung tissue [177]. Since intratumoral iNKT and MAIT cells have been shown to produce IL-17 and/or GM-CSF in experimental and clinical studies [122,167], they might also play a part in the angiogenic process. Protumoral UT cells could also directly promote angiogenesis by producing classical proangiogenic soluble factors such as TNF-α and angiopoietin-2 [168]. For instance, transcriptional analysis of tumor-associated MAIT cells in hepatocellular carcinoma indicated upregulation of *ANGPT2* (encoding for angiopoietin-2) that may suggest proangiogenic functions [169]. Recent studies showed that both murine and human MAIT cells can exhibit a transcriptomic profile associated with angiogenic

properties following TCR engagement [178,179]. Although it remains unclear whether TCR-dependent activation of MAIT cells can occur in the TME, a recent study suggested a MR1-dependent MAIT activation in murine models of cancer [114].

Protumoral UT cells may promote tumor cell proliferation. For example, tumor-infiltrating MAIT and γδT cells secrete CXCL8/IL-8 [139,169], a chemokine that promotes tumor cell proliferation [180]. Moreover, γδT cells can promote lung tumor proliferation through the release of IL-22 and amphiregulin [172,181]. It is noteworthy that MAIT and iNKT cells have been shown to produce these mediators in particular contexts [182–184].

4.2. Shaping the Immunosuppressive TME

An immunosuppressive environment is a milestone in tumor progression and metastasis [185]. Within the TME, suppressive leukocytes comprise myeloid cells such as tumor-associated macrophages, tumor-associated neutrophils, tolerogenic dendritic cells (DCs) and myeloid-derived suppressor cells (MDSCs) as well as regulatory T cells (Tregs), all of them being associated with poor prognosis and chemotherapy resistance [186–189]. The protumoral activities of these subsets are primarily linked to the inhibition of the protective NK and $CD8^+$ T cell response (e.g., IFN-γ production and cytotoxicity) and have been extensively reviewed elsewhere [186–188].

By secreting high amounts of IL-17 and GM-CSF within the TME, γδT17 cells have been shown to promote the recruitment, expansion and polarization of immune cells with suppressive functions. First, γδT17 cells were shown to contribute to the recruitment of small peritoneal macrophages and MDSCs in experimental models of ovarian [123] and lung cancers [117], respectively. In breast and lung cancer models, γδT17 cells may induce suppressive neutrophils, leading to enhanced tumor growth [172] and metastasis development [116]. Interestingly, a similar γδT17-immunosuppressive myeloid cell axis has been confirmed in humans [190]. Specifically, IL-17-producing Vδ1 T cells have been shown to recruit MDSCs into the TME in colorectal cancers [190]. Whether or not MAIT and/or iNKT cells could control similar pathways remains to be determined. Nevertheless, the frequency of MAIT cells in cervical cancer was positively associated with the presence of MDSCs [191].

vNKT cells have been shown to induce tolerogenic DCs [77], although the relevance of this phenomenon in cancer has yet to be determined. On the other hand, vNKT cells control MDSC activities (e.g., TGF-β secretion) through the release of IL-13 in models of fibrosarcoma and colon cancer [136,192]. Since they have been recently demonstrated to produce copious amounts of IL-13 upon sustained activation [193], it is possible that MAIT cells contribute to an immunosuppressive TME.

Although their functions are more associated with antitumoral immunity, iNKT cells were reported to drive Treg maintenance and activation, as well as differentiation of M2-like macrophages, in a mouse model of spontaneous polyps [194]. The ability of human iNKT cells to prime Tregs has been reported and appears to rely on the quality and intensity of iNKT cell stimulation [195].

Expression of the ectonucleotidase CD73 has been demonstrated on a substantial proportion of tumor-infiltrating human and mouse γδT cells [139,140]. CD73 regulates tumor immunity through the generation of adenosine, a metabolite with immunosuppressive functions on macrophages, T cells and NK cells [196]. Although the biological relevance needs to be demonstrated in vivo, this axis may contribute to shaping the immunosuppressive TME.

4.3. Inhibition of Antitumoral Functions

Additionally, protumoral UT cells can exert suppressive activities on antitumoral cells including cytotoxic T cells, NK cells and DCs.

Recently, it was suggested that MAIT cells could suppress NK cell functions in a mechanism that is dependent on IL-17 and MR1 expression by tumor cells, resulting in

faster tumor growth and metastasis [114]. In addition, pulsing tumor cells with MAIT Ags resulted in increased B16F10 lung metastasis [114].

Interestingly, γδT cells can directly suppress antitumoral cells independently of their secretion of IL-17. First, human γδT cells from breast cancers can blunt DC maturation and subsequent T cell priming [182]. In addition, IL-4 production by Vγ1 T cells impairs the cytotoxic properties (e.g., NKG2D and perforin) of antitumoral Vγ4 T cells on melanoma cells [135]. The regulatory role of peculiar γδT subsets on antitumoral T cells including γδT subsets was also reported in humans [139,182]. Moreover, tumor-infiltrating γδT cells can also potently suppress $CD8^+$ T cell responses against ovarian and pancreatic cancers through the release of galectin-1 [183] (an apoptotic mediator of T cells [197]) and galectin-9 [198] (a Tim-3 ligand [184]), respectively. PD-L1-expressing human γδT cells could also directly control $CD4^+$ and $CD8^+$ T cell infiltration in pancreatic ductal adenocarcinoma [198]. The biological relevance of this mechanism remains to be demonstrated since PD-L1-expressing myeloid cells largely outnumber their γδT cell counterparts in the TME. However, a preferential spatial γδT–αβT cell interaction within the TME could explain this effect [198].

5. Conclusions and Future Directions

Based on preclinical and clinical studies, UT cells have emerged as pivotal actors in cancer immunity. However, a better understanding of UT cell biology is warranted before these cells can be targeted in innovative and effective cancer immunotherapies. Many inconsistencies persist between studies according to the UT cell lineage studied and the type of malignancy considered. As discussed here, this may at least in part rely on the existence of discrete subsets endowed with opposite (anti- vs. protumoral) functions. Since UT cells can sometimes play similar functions, integrative studies investigating the various lineages of UT cells should be encouraged to better decipher their respective functions and role in a defined and unique setting. In addition, the mechanisms that drive the selective recruitment of UT cell subsets within the tumor bed remain ill-defined. How UT cells integrate within the intratumoral immune response and interact with immune and nonimmune partners should also be carefully addressed. The development of high-throughput technologies at the single-cell scale will undoubtedly enable the generation of comprehensive data to assess the heterogeneity, TCR repertoire and functional versatility of UT cells in experimental models and in cancer patients with respect to disease evolution. Such translational approaches are warranted.

Nevertheless, UT cell-based cancer immunotherapies have already been considered. To date, UT cell-based clinical trials have shown limited success, although such strategies were proven feasible and safe [23,199–201]. The limited positive outcome observed with UT cell-based cancer immunotherapies may be linked to the reduced proportion of UT cells in cancer patients and/or the emergence of exhausted phenotype upon repeated stimulations. These challenges may be overcome by the development of strategies to expand UT cells ex vivo with a desired functional profile (e.g., enhanced cytotoxic capacities) [202–204]. Irrespective of their lineages, direct and indirect protumoral functions of UT cells are mainly supported by their ability to secrete IL-17 and/or GM-CSF. Since TCR-dependent activation of UT cells activates all subsets, including those endowed with protumoral functions, the use of UT cell Ags such as α-GalCer or 5-OP-RU could also culminate in deleterious effects. In this context, protocols exploiting UT cell biology need to be revised to provide tailored treatment options for cancer patients. Thus, it is tempting to speculate that inhibition or reprogramming of these T_H17-like UT populations might be valuable as a standalone or combined cancer treatment.

Among potential targets are the T_H17-promoting cytokines such as IL-1β, TGF-β and IL-7. Interestingly, blockade of these cytokines or their respective receptors has shown promising clinical outcomes in several types of cancers, including leukemia (anti-IL-7Rα [205]), lung (anti-IL-1β [206]) and skin (anti-TGF-β1 [207]) cancers. Thus, the antitumoral effects of these molecules might at least partially rely on the regulation of

protumoral UT cells. For instance, IL-7 is a conserved cytokine that exerts a preferential proliferative effect on all human IL-17-producing UT cell lineages [124–127], and its targeting in the context of solid tumors should be further considered.

Other opportunities could lie in reprogramming the effector functions of UT cells. Balancing IL-17 and IFN-γ production by UT cells may have therapeutic benefit, although the functional plasticity of human UT cells has been so far overlooked. Given their importance in determining UT cell functions, the manipulation of the microbiota and/or cancer metabolic pathways is attractive from a therapeutic perspective, especially for epithelial cancers [160,167,168,170]. For instance, manipulating the metabolic fitness of UT cells may be an interesting avenue of research in cancer immunotherapy. Intervention in TME metabolism may include supplementation of cancer patients with glucose, nucleic acids and/or amino acids to enhance or rewire UT cell cytotoxic functions, as recently shown for other cytotoxic lymphocytes [208–212]. In addition, UT cell effector functions are also controlled by post-transcriptional regulators such as epigenetic mechanisms [213] and miRNA [214–216]. Thus, the use of epigenetic modifiers and miRNA inhibitors is worth investigating. Recent evidence demonstrates that IL-17-producing cell functions are attuned to circadian rhythm [217] and diet [218]; therefore, these parameters should be integrated for the design of new therapeutic protocols. The design of new synthetic UT cell Ags with differential capacities to activate T_H-related subsets should be encouraged as explored for iNKT cells. In conclusion, although a better molecular characterization of intratumoral UT cell responses is needed, UT cells undeniably represent relevant targets for future innovative antitumor strategies.

Author Contributions: Writing—original draft preparation, E.B., C.d.A.H., L.G., T.B., T.M. and C.P.; writing—review and editing, E.B., C.d.A.H., L.G., T.B., T.M. and C.P.; funding acquisition, T.M. and C.P. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research received no external funding.

Acknowledgments: C.P. is supported by Inserm. E.B., T.B. and L.G. are supported by the University of Tours. The figures were created using BioRender.com (accessed on 15 May 2021).

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

References

1. Leone, R.D.; Powell, J.D. Metabolism of Immune Cells in Cancer. *Nat. Rev. Cancer* **2020**, *20*, 516–531. [CrossRef]
2. Bergers, G.; Fendt, S.-M. The Metabolism of Cancer Cells during Metastasis. *Nat. Rev. Cancer* **2021**, *21*, 162–180. [CrossRef]
3. Gentles, A.J.; Newman, A.M.; Liu, C.L.; Bratman, S.V.; Feng, W.; Kim, D.; Nair, V.S.; Xu, Y.; Khuong, A.; Hoang, C.D.; et al. The Prognostic Landscape of Genes and Infiltrating Immune Cells across Human Cancers. *Nat. Med.* **2015**, *21*, 938–945. [CrossRef]
4. Robinette, M.L.; Colonna, M. Immune Modules Shared by Innate Lymphoid Cells and T Cells. *J. Allergy Clin. Immunol.* **2016**, *138*, 1243–1251. [CrossRef] [PubMed]
5. Pellicci, D.G.; Koay, H.-F.; Berzins, S.P. Thymic Development of Unconventional T Cells: How NKT Cells, MAIT Cells and Γδ T Cells Emerge. *Nat. Rev. Immunol.* **2020**, *20*, 756–770. [CrossRef] [PubMed]
6. Tilloy, F.; Treiner, E.; Park, S.H.; Garcia, C.; Lemonnier, F.; de la Salle, H.; Bendelac, A.; Bonneville, M.; Lantz, O. An Invariant T Cell Receptor Alpha Chain Defines a Novel TAP-Independent Major Histocompatibility Complex Class Ib-Restricted Alpha/Beta T Cell Subpopulation in Mammals. *J. Exp. Med.* **1999**, *189*, 1907–1921. [CrossRef] [PubMed]
7. Godfrey, D.I.; Koay, H.-F.; McCluskey, J.; Gherardin, N.A. The Biology and Functional Importance of MAIT Cells. *Nat. Immunol.* **2019**, *20*, 1110–1128. [CrossRef]
8. Gapin, L.; Matsuda, J.L.; Surh, C.D.; Kronenberg, M. NKT Cells Derive from Double-Positive Thymocytes That Are Positively Selected by CD1d. *Nat. Immunol.* **2001**, *2*, 971–978. [CrossRef] [PubMed]
9. Macho-Fernandez, E.; Brigl, M. The Extended Family of CD1d-Restricted NKT Cells: Sifting through a Mixed Bag of TCRs, Antigens, and Functions. *Front. Immunol.* **2015**, *6*, 362. [CrossRef]
10. Vermijlen, D.; Prinz, I. Ontogeny of Innate T Lymphocytes—Some Innate Lymphocytes Are More Innate than Others. *Front. Immunol.* **2014**, *5*, 486. [CrossRef] [PubMed]
11. Uldrich, A.P.; Rigau, M.; Godfrey, D.I. Immune Recognition of Phosphoantigen-Butyrophilin Molecular Complexes by Γδ T Cells. *Immunol. Rev.* **2020**, *298*, 74–83. [CrossRef] [PubMed]
12. Treiner, E.; Duban, L.; Bahram, S.; Radosavljevic, M.; Wanner, V.; Tilloy, F.; Affaticati, P.; Gilfillan, S.; Lantz, O. Selection of Evolutionarily Conserved Mucosal-Associated Invariant T Cells by MR1. *Nature* **2003**, *422*, 164–169. [CrossRef] [PubMed]
13. Bendelac, A.; Savage, P.B.; Teyton, L. The Biology of NKT Cells. *Annu. Rev. Immunol.* **2007**, *25*, 297–336. [CrossRef] [PubMed]

14. Prinz, I.; Silva-Santos, B.; Pennington, D.J. Functional Development of Γδ T Cells. *Eur. J. Immunol.* **2013**, *43*, 1988–1994. [CrossRef] [PubMed]
15. Castro, C.D.; Boughter, C.T.; Broughton, A.E.; Ramesh, A.; Adams, E.J. Diversity in Recognition and Function of Human Γδ T Cells. *Immunol. Rev.* **2020**, *298*, 134–152. [CrossRef]
16. Corbett, A.J.; Eckle, S.B.G.; Birkinshaw, R.W.; Liu, L.; Patel, O.; Mahony, J.; Chen, Z.; Reantragoon, R.; Meehan, B.; Cao, H.; et al. T-Cell Activation by Transitory Neo-Antigens Derived from Distinct Microbial Pathways. *Nature* **2014**, *509*, 361–365. [CrossRef]
17. Kawano, T.; Cui, J.; Koezuka, Y.; Toura, I.; Kaneko, Y.; Motoki, K.; Ueno, H.; Nakagawa, R.; Sato, H.; Kondo, E.; et al. CD1d-Restricted and TCR-Mediated Activation of Valpha14 NKT Cells by Glycosylceramides. *Science* **1997**, *278*, 1626–1629. [CrossRef]
18. Kinjo, Y.; Illarionov, P.; Vela, J.L.; Pei, B.; Girardi, E.; Li, X.; Li, Y.; Imamura, M.; Kaneko, Y.; Okawara, A.; et al. Invariant Natural Killer T Cells Recognize Glycolipids from Pathogenic Gram-Positive Bacteria. *Nat. Immunol.* **2011**, *12*, 966–974. [CrossRef]
19. Paget, C.; Mallevaey, T.; Speak, A.O.; Torres, D.; Fontaine, J.; Sheehan, K.C.F.; Capron, M.; Ryffel, B.; Faveeuw, C.; Leite de Moraes, M.; et al. Activation of Invariant NKT Cells by Toll-like Receptor 9-Stimulated Dendritic Cells Requires Type I Interferon and Charged Glycosphingolipids. *Immunity* **2007**, *27*, 597–609. [CrossRef]
20. Terabe, M.; Berzofsky, J.A. Tissue-Specific Roles of NKT Cells in Tumor Immunity. *Front. Immunol.* **2018**, *9*, 1838. [CrossRef]
21. Kunzmann, V.; Bauer, E.; Wilhelm, M. Gamma/Delta T-Cell Stimulation by Pamidronate. *N. Engl. J. Med.* **1999**, *340*, 737–738. [CrossRef] [PubMed]
22. Mak, J.Y.W.; Xu, W.; Reid, R.C.; Corbett, A.J.; Meehan, B.S.; Wang, H.; Chen, Z.; Rossjohn, J.; McCluskey, J.; Liu, L.; et al. Stabilizing Short-Lived Schiff Base Derivatives of 5-Aminouracils That Activate Mucosal-Associated Invariant T Cells. *Nat. Commun.* **2017**, *8*, 14599. [CrossRef] [PubMed]
23. Godfrey, D.I.; Le Nours, J.; Andrews, D.M.; Uldrich, A.P.; Rossjohn, J. Unconventional T Cell Targets for Cancer Immunotherapy. *Immunity* **2018**, *48*, 453–473. [CrossRef] [PubMed]
24. Paget, C.; Deng, S.; Soulard, D.; Priestman, D.A.; Speca, S.; von Gerichten, J.; Speak, A.O.; Saroha, A.; Pewzner-Jung, Y.; Futerman, A.H.; et al. TLR9-Mediated Dendritic Cell Activation Uncovers Mammalian Ganglioside Species with Specific Ceramide Backbones That Activate Invariant Natural Killer T Cells. *PLoS Biol.* **2019**, *17*, e3000169. [CrossRef] [PubMed]
25. Birkholz, A.M.; Kronenberg, M. Antigen Specificity of Invariant Natural Killer T-Cells. *Biomed. J.* **2015**, *38*, 470–483. [CrossRef]
26. Livák, F.; Tourigny, M.; Schatz, D.G.; Petrie, H.T. Characterization of TCR Gene Rearrangements During Adult Murine T Cell Development. *J. Immunol.* **1999**, *162*, 2575–2580.
27. Ciofani, M.; Knowles, G.C.; Wiest, D.L.; von Boehmer, H.; Zúñiga-Pflücker, J.C. Stage-Specific and Differential Notch Dependency at the Aβ and Γδ T Lineage Bifurcation. *Immunity* **2006**, *25*, 105–116. [CrossRef]
28. Prinz, I.; Sansoni, A.; Kissenpfennig, A.; Ardouin, L.; Malissen, M.; Malissen, B. Visualization of the Earliest Steps of Γδ T Cell Development in the Adult Thymus. *Nat. Immunol.* **2006**, *7*, 995–1003. [CrossRef]
29. Lantz, O.; Legoux, F. MAIT Cells: Programmed in the Thymus to Mediate Immunity within Tissues. *Curr. Opin. Immunol.* **2019**, *58*, 75–82. [CrossRef]
30. Gapin, L. Development of Invariant Natural Killer T Cells. *Curr. Opin. Immunol.* **2016**, *39*, 68–74. [CrossRef]
31. Martin, E.; Treiner, E.; Duban, L.; Guerri, L.; Laude, H.; Toly, C.; Premel, V.; Devys, A.; Moura, I.C.; Tilloy, F.; et al. Stepwise Development of MAIT Cells in Mouse and Human. *PLoS Biol.* **2009**, *7*, e1000054. [CrossRef]
32. Coles, M.C.; Raulet, D.H. NK1.1+ T Cells in the Liver Arise in the Thymus and Are Selected by Interactions with Class I Molecules on CD4+CD8+ Cells. *J. Immunol.* **2000**, *164*, 2412–2418. [CrossRef]
33. Seach, N.; Guerri, L.; Bourhis, L.L.; Mburu, Y.; Cui, Y.; Bessoles, S.; Soudais, C.; Lantz, O. Double Positive Thymocytes Select Mucosal-Associated Invariant T Cells. *J. Immunol.* **2013**, *191*, 6002–6009. [CrossRef]
34. Koay, H.-F.; Su, S.; Amann-Zalcenstein, D.; Daley, S.R.; Comerford, I.; Miosge, L.; Whyte, C.E.; Konstantinov, I.E.; d'Udekem, Y.; Baldwin, T.; et al. A Divergent Transcriptional Landscape Underpins the Development and Functional Branching of MAIT Cells. *Sci. Immunol.* **2019**, *4*. [CrossRef] [PubMed]
35. Legoux, F.; Gilet, J.; Procopio, E.; Echasserieau, K.; Bernardeau, K.; Lantz, O. Molecular Mechanisms of Lineage Decisions in Metabolite-Specific T Cells. *Nat. Immunol.* **2019**, *20*, 1244–1255. [CrossRef]
36. Griewank, K.; Borowski, C.; Rietdijk, S.; Wang, N.; Julien, A.; Wei, D.G.; Mamchak, A.A.; Terhorst, C.; Bendelac, A. Homotypic Interactions Mediated by Slamf1 and Slamf6 Receptors Control NKT Cell Lineage Development. *Immunity* **2007**, *27*, 751–762. [CrossRef] [PubMed]
37. Kovalovsky, D.; Uche, O.U.; Eladad, S.; Hobbs, R.M.; Yi, W.; Alonzo, E.; Chua, K.; Eidson, M.; Kim, H.-J.; Im, J.S.; et al. The BTB–Zinc Finger Transcriptional Regulator PLZF Controls the Development of Invariant Natural Killer T Cell Effector Functions. *Nat. Immunol.* **2008**, *9*, 1055–1064. [CrossRef] [PubMed]
38. Savage, A.K.; Constantinides, M.G.; Han, J.; Picard, D.; Martin, E.; Li, B.; Lantz, O.; Bendelac, A. The Transcription Factor PLZF Directs the Effector Program of the NKT Cell Lineage. *Immunity* **2008**, *29*, 391–403. [CrossRef]
39. Seiler, M.P.; Mathew, R.; Liszewski, M.K.; Spooner, C.J.; Barr, K.; Meng, F.; Singh, H.; Bendelac, A. Elevated and Sustained Expression of the Transcription Factors Egr1 and Egr2 Controls NKT Lineage Differentiation in Response to TCR Signaling. *Nat. Immunol.* **2012**, *13*, 264–271. [CrossRef] [PubMed]
40. Rahimpour, A.; Koay, H.F.; Enders, A.; Clanchy, R.; Eckle, S.B.G.; Meehan, B.; Chen, Z.; Whittle, B.; Liu, L.; Fairlie, D.P.; et al. Identification of Phenotypically and Functionally Heterogeneous Mouse Mucosal-Associated Invariant T Cells Using MR1 Tetramers. *J. Exp. Med.* **2015**, *212*, 1095–1108. [CrossRef] [PubMed]

41. Koay, H.-F.; Gherardin, N.A.; Enders, A.; Loh, L.; Mackay, L.K.; Almeida, C.F.; Russ, B.E.; Nold-Petry, C.A.; Nold, M.F.; Bedoui, S.; et al. A Three-Stage Intrathymic Development Pathway for the Mucosal-Associated Invariant T Cell Lineage. *Nat. Immunol.* **2016**, *17*, 1300–1311. [CrossRef]
42. Winter, S.J.; Kunze-Schumacher, H.; Imelmann, E.; Grewers, Z.; Osthues, T.; Krueger, A. MicroRNA MiR-181a/b-1 Controls MAIT Cell Development. *Immunol. Cell Biol.* **2019**, *97*, 190–202. [CrossRef]
43. Dhodapkar, M.V.; Kumar, V. Type II NKT Cells and Their Emerging Role in Health and Disease. *J. Immunol.* **2017**, *198*, 1015–1021. [CrossRef]
44. Harsha Krovi, S.; Zhang, J.; Michaels-Foster, M.J.; Brunetti, T.; Loh, L.; Scott-Browne, J.; Gapin, L. Thymic INKT Single Cell Analyses Unmask the Common Developmental Program of Mouse Innate T Cells. *Nat. Commun.* **2020**, *11*, 6238. [CrossRef] [PubMed]
45. Zhou, L.; Adrianto, I.; Wang, J.; Wu, X.; Datta, I.; Mi, Q.-S. Single-Cell RNA-Seq Analysis Uncovers Distinct Functional Human NKT Cell Sub-Populations in Peripheral Blood. *Front. Cell Dev. Biol.* **2020**, *8*. [CrossRef] [PubMed]
46. Ben Youssef, G.; Tourret, M.; Salou, M.; Ghazarian, L.; Houdouin, V.; Mondot, S.; Mburu, Y.; Lambert, M.; Azarnoush, S.; Diana, J.-S.; et al. Ontogeny of Human Mucosal-Associated Invariant T Cells and Related T Cell Subsets. *J. Exp. Med.* **2018**, *215*, 459–479. [CrossRef] [PubMed]
47. Venken, K.; Jacques, P.; Mortier, C.; Labadia, M.E.; Decruy, T.; Coudenys, J.; Hoyt, K.; Wayne, A.L.; Hughes, R.; Turner, M.; et al. RORγt Inhibition Selectively Targets IL-17 Producing INKT and Γδ-T Cells Enriched in Spondyloarthritis Patients. *Nat. Commun.* **2019**, *10*, 9. [CrossRef] [PubMed]
48. Baranek, T.; Lebrigand, K.; de Amat Herbozo, C.; Gonzalez, L.; Bogard, G.; Dietrich, C.; Magnone, V.; Boisseau, C.; Jouan, Y.; Trottein, F.; et al. High Dimensional Single-Cell Analysis Reveals INKT Cell Developmental Trajectories and Effector Fate Decision. *Cell Rep.* **2020**, *32*, 108116. [CrossRef] [PubMed]
49. Gapin, L.; Godfrey, D.I.; Rossjohn, J. Natural Killer T Cell Obsession with Self-Antigens. *Curr. Opin. Immunol.* **2013**, *25*, 168–173. [CrossRef]
50. Oh, J.; Unutmaz, D. Immune Cells for Microbiota Surveillance. *Science* **2019**, *366*, 419–420. [CrossRef]
51. Paget, C.; Chow, M.; Gherardin, N.; Beavis, P.; Uldrich, A.; Duret, H.; Hassane, M.; Souza-Fonseca-Guimaraes, F.; Mogilenko, D.; Staumont-Sallé, D.; et al. CD3bright Signals on Γδ T Cells Identify IL-17A-Producing Vγ6Vδ1+ T Cells. *Immunol. Cell Biol.* **2015**, *93*, 198–212. [CrossRef]
52. Dieudé, M.; Striegl, H.; Tyznik, A.J.; Wang, J.; Behar, S.M.; Piccirillo, C.A.; Levine, J.S.; Zajonc, D.M.; Rauch, J. Cardiolipin Binds to CD1d and Stimulates CD1d-Restricted Γδ T Cells in the Normal Murine Repertoire. *J. Immunol.* **2011**, *186*, 4771–4781. [CrossRef]
53. Luoma, A.M.; Castro, C.D.; Mayassi, T.; Bembinster, L.A.; Bai, L.; Picard, D.; Anderson, B.; Scharf, L.; Kung, J.E.; Sibener, L.V.; et al. Crystal Structure of Vδ1 T Cell Receptor in Complex with CD1d-Sulfatide Shows MHC-like Recognition of a Self-Lipid by Human Γδ T Cells. *Immunity* **2013**, *39*, 1032–1042. [CrossRef]
54. Kjer-Nielsen, L.; Patel, O.; Corbett, A.J.; Le Nours, J.; Meehan, B.; Liu, L.; Bhati, M.; Chen, Z.; Kostenko, L.; Reantragoon, R.; et al. MR1 Presents Microbial Vitamin B Metabolites to MAIT Cells. *Nature* **2012**, *491*, 717–723. [CrossRef]
55. Harly, C.; Guillaume, Y.; Nedellec, S.; Peigné, C.-M.; Mönkkönen, H.; Mönkkönen, J.; Li, J.; Kuball, J.; Adams, E.J.; Netzer, S.; et al. Key Implication of CD277/Butyrophilin-3 (BTN3A) in Cellular Stress Sensing by a Major Human Γδ T-Cell Subset. *Blood* **2012**, *120*, 2269–2279. [CrossRef]
56. Sandstrom, A.; Peigné, C.-M.; Léger, A.; Crooks, J.E.; Konczak, F.; Gesnel, M.-C.; Breathnach, R.; Bonneville, M.; Scotet, E.; Adams, E.J. The Intracellular B30.2 Domain of Butyrophilin 3A1 Binds Phosphoantigens to Mediate Activation of Human Vγ9Vδ2 T Cells. *Immunity* **2014**, *40*, 490–500. [CrossRef]
57. Rigau, M.; Ostrouska, S.; Fulford, T.S.; Johnson, D.N.; Woods, K.; Ruan, Z.; McWilliam, H.E.G.; Hudson, C.; Tutuka, C.; Wheatley, A.K.; et al. Butyrophilin 2A1 Is Essential for Phosphoantigen Reactivity by Γδ T Cells. *Science* **2020**, *367*. [CrossRef] [PubMed]
58. Russano, A.M.; Agea, E.; Corazzi, L.; Postle, A.D.; De Libero, G.; Porcelli, S.; de Benedictis, F.M.; Spinozzi, F. Recognition of Pollen-Derived Phosphatidyl-Ethanolamine by Human CD1d-Restricted Gamma Delta T Cells. *J. Allergy Clin. Immunol.* **2006**, *117*, 1178–1184. [CrossRef]
59. Uldrich, A.P.; Le Nours, J.; Pellicci, D.G.; Gherardin, N.A.; McPherson, K.G.; Lim, R.T.; Patel, O.; Beddoe, T.; Gras, S.; Rossjohn, J.; et al. CD1d-Lipid Antigen Recognition by the Γδ TCR. *Nat. Immunol.* **2013**, *14*, 1137–1145. [CrossRef] [PubMed]
60. McEwen-Smith, R.M.; Salio, M.; Cerundolo, V. The Regulatory Role of Invariant NKT Cells in Tumor Immunity. *Cancer Immunol. Res.* **2015**, *3*, 425–435. [CrossRef] [PubMed]
61. Silva-Santos, B.; Serre, K.; Norell, H. Γδ T Cells in Cancer. *Nat. Rev. Immunol.* **2015**, *15*, 683–691. [CrossRef]
62. Seyda, M.; Elkhal, A.; Quante, M.; Falk, C.S.; Tullius, S.G. T Cells Going Innate. *Trends Immunol.* **2016**, *37*, 546–556. [CrossRef]
63. De Araújo, N.D.; Gama, F.M.; de Souza Barros, M.; Ribeiro, T.L.P.; Alves, F.S.; Xabregas, L.A.; Tarragô, A.M.; Malheiro, A.; Costa, A.G. Translating Unconventional T Cells and Their Roles in Leukemia Antitumor Immunity. *J. Immunol. Res.* **2021**, *2021*, 6633824. [CrossRef]
64. Chiossone, L.; Dumas, P.-Y.; Vienne, M.; Vivier, E. Natural Killer Cells and Other Innate Lymphoid Cells in Cancer. *Nat. Rev. Immunol.* **2018**, *18*, 671–688. [CrossRef] [PubMed]
65. Li, Z.; Xu, Q.; Peng, H.; Cheng, R.; Sun, Z.; Ye, Z. IFN-γ Enhances HOS and U2OS Cell Lines Susceptibility to Γδ T Cell-Mediated Killing through the Fas/Fas Ligand Pathway. *Int. Immunopharmacol.* **2011**, *11*, 496–503. [CrossRef] [PubMed]

66. Rodin, W.; Sundström, P.; Ahlmanner, F.; Szeponik, L.; Zajt, K.K.; Wettergren, Y.; Bexe Lindskog, E.; Quiding Järbrink, M. Exhaustion in Tumor-Infiltrating Mucosal-Associated Invariant T (MAIT) Cells from Colon Cancer Patients. *Cancer Immunol. Immunother.* **2021**. [CrossRef] [PubMed]
67. Matsuda, J.L.; Mallevaey, T.; Scott-Browne, J.; Gapin, L. CD1d-Restricted INKT Cells, the "Swiss-Army Knife" of the Immune System. *Curr Opin Immunol.* **2008**, *20*, 358–368. [CrossRef]
68. Bonneville, M.; O'Brien, R.L.; Born, W.K. Gammadelta T Cell Effector Functions: A Blend of Innate Programming and Acquired Plasticity. *Nat. Rev. Immunol.* **2010**, *10*, 467–478. [CrossRef]
69. Kinjo, Y.; Kronenberg, M. V Alpha14 i NKT Cells Are Innate Lymphocytes That Participate in the Immune Response to Diverse Microbes. *J. Clin. Immunol.* **2005**, *25*, 522–533. [CrossRef]
70. Toubal, A.; Nel, I.; Lotersztajn, S.; Lehuen, A. Mucosal-Associated Invariant T Cells and Disease. *Nat. Rev. Immunol.* **2019**, *19*, 643–657. [CrossRef]
71. Gold, M.C.; Lewinsohn, D.M. Co-Dependents: MR1-Restricted MAIT Cells and Their Antimicrobial Function. *Nat. Rev. Microbiol.* **2013**, *11*, 14–19. [CrossRef] [PubMed]
72. Fuss, I.J.; Joshi, B.; Yang, Z.; Degheidy, H.; Fichtner-Feigl, S.; de Souza, H.; Rieder, F.; Scaldaferri, F.; Schirbel, A.; Scarpa, M.; et al. IL-13Rα2-Bearing, Type II NKT Cells Reactive to Sulfatide Self-Antigen Populate the Mucosa of Ulcerative Colitis. *Gut* **2014**, *63*, 1728–1736. [CrossRef]
73. Dokouhaki, P.; Schuh, N.W.; Joe, B.; Allen, C.A.D.; Der, S.D.; Tsao, M.-S.; Zhang, L. NKG2D Regulates Production of Soluble TRAIL by Ex Vivo Expanded Human Γδ T Cells. *Eur. J. Immunol.* **2013**, *43*, 3175–3182. [CrossRef] [PubMed]
74. Nieda, M.; Nicol, A.; Koezuka, Y.; Kikuchi, A.; Lapteva, N.; Tanaka, Y.; Tokunaga, K.; Suzuki, K.; Kayagaki, N.; Yagita, H.; et al. TRAIL Expression by Activated Human CD4(+)V Alpha 24NKT Cells Induces in Vitro and in Vivo Apoptosis of Human Acute Myeloid Leukemia Cells. *Blood* **2001**, *97*, 2067–2074. [CrossRef]
75. Wingender, G.; Krebs, P.; Beutler, B.; Kronenberg, M. Antigen-Specific Cytotoxicity by Invariant NKT Cells in Vivo Is CD95/CD178-Dependent and Is Correlated with Antigenic Potency. *J. Immunol.* **2010**, *185*, 2721–2729. [CrossRef] [PubMed]
76. De Biasi, S.; Gibellini, L.; Lo Tartaro, D.; Puccio, S.; Rabacchi, C.; Mazza, E.M.C.; Brummelman, J.; Williams, B.; Kaihara, K.; Forcato, M.; et al. Circulating Mucosal-Associated Invariant T Cells Identify Patients Responding to Anti-PD-1 Therapy. *Nat. Commun.* **2021**, *12*, 1669. [CrossRef] [PubMed]
77. Halder, R.C.; Aguilera, C.; Maricic, I.; Kumar, V. Type II NKT Cell-Mediated Anergy Induction in Type I NKT Cells Prevents Inflammatory Liver Disease. *J. Clin. Investig.* **2007**, *117*, 2302–2312. [CrossRef] [PubMed]
78. Imataki, O.; Arai, T.; Yamaoka, G.; Matsuoka, A.; Uemura, M. NKT Cell-Infiltrating Aseptic Meningitis on the Central Nervous System in Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia Treated with Dasatinib. *Ann. Hematol.* **2014**, *93*, 1935–1936. [CrossRef] [PubMed]
79. Ambrosino, E.; Terabe, M.; Halder, R.C.; Peng, J.; Takaku, S.; Miyake, S.; Yamamura, T.; Kumar, V.; Berzofsky, J.A. Cross-Regulation between Type I and Type II NKT Cells in Regulating Tumor Immunity: A New Immunoregulatory Axis. *J. Immunol.* **2007**, *179*, 5126–5136. [CrossRef]
80. Paget, C.; Chow, M.T.; Duret, H.; Mattarollo, S.R.; Smyth, M.J. Role of Γδ T Cells in α-Galactosylceramide-Mediated Immunity. *J. Immunol.* **2012**, *188*, 3928–3939. [CrossRef]
81. Jin, N.; Miyahara, N.; Roark, C.L.; French, J.D.; Aydintug, M.K.; Matsuda, J.L.; Gapin, L.; O'Brien, R.L.; Gelfand, E.W.; Born, W.K. Airway Hyperresponsiveness through Synergy of Gammadelta} T Cells and NKT Cells. *J. Immunol.* **2007**, *179*, 2961–2968. [CrossRef] [PubMed]
82. Fischer, A.; Rausell, A. Primary Immunodeficiencies Suggest Redundancy within the Human Immune System. *Sci. Immunol.* **2016**, *1*, eaah5861. [CrossRef]
83. Cooper, M.D.; Alder, M.N. The Evolution of Adaptive Immune Systems. *Cell* **2006**, *124*, 815–822. [CrossRef]
84. Salou, M.; Legoux, F.; Gilet, J.; Darbois, A.; du Halgouet, A.; Alonso, R.; Richer, W.; Goubet, A.-G.; Daviaud, C.; Menger, L.; et al. A Common Transcriptomic Program Acquired in the Thymus Defines Tissue Residency of MAIT and NKT Subsets. *J. Exp. Med.* **2018**, *216*, 133–151. [CrossRef]
85. Jameson, J.; Ugarte, K.; Chen, N.; Yachi, P.; Fuchs, E.; Boismenu, R.; Havran, W.L. A Role for Skin Gammadelta T Cells in Wound Repair. *Science* **2002**, *296*, 747–749. [CrossRef]
86. Simonian, P.L.; Wehrmann, F.; Roark, C.L.; Born, W.K.; O'Brien, R.L.; Fontenot, A.P. Γδ T Cells Protect against Lung Fibrosis via IL-22. *J. Exp. Med.* **2010**, *207*, 2239–2253. [CrossRef] [PubMed]
87. Duan, Y.-G.; Gong, J.; Yeung, W.S.B.; Haidl, G.; Allam, J.-P. Natural Killer and NKT Cells in the Male Reproductive Tract. *J. Reprod. Immunol.* **2020**, *142*, 103178. [CrossRef] [PubMed]
88. Wilharm, A.; Brigas, H.C.; Sandrock, I.; Ribeiro, M.; Amado, T.; Reinhardt, A.; Demera, A.; Hoenicke, L.; Strowig, T.; Carvalho, T.; et al. Microbiota-Dependent Expansion of Testicular IL-17-Producing Vγ6+ Γδ T Cells upon Puberty Promotes Local Tissue Immune Surveillance. *Mucosal Immunol.* **2021**, *14*, 242–252. [CrossRef]
89. Ribeiro, M.; Brigas, H.C.; Temido-Ferreira, M.; Pousinha, P.A.; Regen, T.; Santa, C.; Coelho, J.E.; Marques-Morgado, I.; Valente, C.A.; Omenetti, S.; et al. Meningeal Γδ T Cell-Derived IL-17 Controls Synaptic Plasticity and Short-Term Memory. *Sci. Immunol.* **2019**, *4*. [CrossRef]
90. Blankenstein, T.; Coulie, P.G.; Gilboa, E.; Jaffee, E.M. The Determinants of Tumour Immunogenicity. *Nat. Rev. Cancer* **2012**, *12*, 307–313. [CrossRef]

91. Griffin, J.L.; Shockcor, J.P. Metabolic Profiles of Cancer Cells. *Nat. Rev. Cancer* **2004**, *4*, 551–561. [CrossRef] [PubMed]
92. Mullen, P.J.; Yu, R.; Longo, J.; Archer, M.C.; Penn, L.Z. The Interplay between Cell Signalling and the Mevalonate Pathway in Cancer. *Nat. Rev. Cancer* **2016**, *16*, 718–731. [CrossRef]
93. Metelitsa, L.S. Anti-Tumor Potential of Type-I NKT Cells against CD1d-Positive and CD1d-Negative Tumors in Humans. *Clin. Immunol.* **2011**, *140*, 119–129. [CrossRef] [PubMed]
94. Song, L.; Asgharzadeh, S.; Salo, J.; Engell, K.; Wu, H.; Sposto, R.; Ara, T.; Silverman, A.M.; DeClerck, Y.A.; Seeger, R.C.; et al. Valpha24-Invariant NKT Cells Mediate Antitumor Activity via Killing of Tumor-Associated Macrophages. *J. Clin. Investig.* **2009**, *119*, 1524–1536. [CrossRef] [PubMed]
95. Ritter, G.; Livingston, P.O. Ganglioside Antigens Expressed by Human Cancer Cells. *Semin. Cancer Biol.* **1991**, *2*, 401–409. [PubMed]
96. Gentilini, M.V.; Pérez, M.E.; Fernández, P.M.; Fainboim, L.; Arana, E. The Tumor Antigen N-Glycolyl-GM3 Is a Human CD1d Ligand Capable of Mediating B Cell and Natural Killer T Cell Interaction. *Cancer Immunol. Immunother.* **2016**, *65*, 551–562. [CrossRef]
97. Wu, D.Y.; Segal, N.H.; Sidobre, S.; Kronenberg, M.; Chapman, P.B. Cross-Presentation of Disialoganglioside GD3 to Natural Killer T Cells. *J. Exp. Med.* **2003**, *198*, 173–181. [CrossRef]
98. Park, J.-E.; Wu, D.Y.; Prendes, M.; Lu, S.X.; Ragupathi, G.; Schrantz, N.; Chapman, P.B. Fine Specificity of Natural Killer T Cells against GD3 Ganglioside and Identification of GM3 as an Inhibitory Natural Killer T-Cell Ligand. *Immunology* **2008**, *123*, 145–155. [CrossRef]
99. Mallevaey, T.; Clarke, A.J.; Scott-Browne, J.P.; Young, M.H.; Roisman, L.C.; Pellicci, D.G.; Patel, O.; Vivian, J.P.; Matsuda, J.L.; McCluskey, J.; et al. A Molecular Basis for NKT Cell Recognition of CD1d-Self-Antigen. *Immunity* **2011**, *34*, 315–326. [CrossRef]
100. Tiper, I.V.; Temkin, S.M.; Spiegel, S.; Goldblum, S.E.; Giuntoli, R.L.; Oelke, M.; Schneck, J.P.; Webb, T.J. VEGF Potentiates GD3-Mediated Immunosuppression by Human Ovarian Cancer Cells. *Clin. Cancer Res.* **2016**, *22*, 4249–4258. [CrossRef]
101. Webb, T.J.; Li, X.; Giuntoli, R.L.; Lopez, P.H.H.; Heuser, C.; Schnaar, R.L.; Tsuji, M.; Kurts, C.; Oelke, M.; Schneck, J.P. Molecular Identification of GD3 as a Suppressor of the Innate Immune Response in Ovarian Cancer. *Cancer Res.* **2012**, *72*, 3744–3752. [CrossRef]
102. Heczey, A.; Courtney, A.N.; Montalbano, A.; Robinson, S.; Liu, K.; Li, M.; Ghatwai, N.; Dakhova, O.; Liu, B.; Raveh-Sadka, T.; et al. Anti-GD2 CAR-NKT Cells in Patients with Relapsed or Refractory Neuroblastoma: An Interim Analysis. *Nat. Med.* **2020**, *26*, 1686–1690. [CrossRef]
103. Xu, X.; Huang, W.; Heczey, A.; Liu, D.; Guo, L.; Wood, M.; Jin, J.; Courtney, A.N.; Liu, B.; Di Pierro, E.J.; et al. NKT Cells Coexpressing a GD2-Specific Chimeric Antigen Receptor and IL15 Show Enhanced In Vivo Persistence and Antitumor Activity against Neuroblastoma. *Clin. Cancer Res.* **2019**, *25*, 7126–7138. [CrossRef]
104. Heczey, A.; Liu, D.; Tian, G.; Courtney, A.N.; Wei, J.; Marinova, E.; Gao, X.; Guo, L.; Yvon, E.; Hicks, J.; et al. Invariant NKT Cells with Chimeric Antigen Receptor Provide a Novel Platform for Safe and Effective Cancer Immunotherapy. *Blood* **2014**, *124*, 2824–2833. [CrossRef]
105. Tsai, Y.C.; Weissman, A.M. The Unfolded Protein Response, Degradation from Endoplasmic Reticulum and Cancer. *Genes Cancer* **2010**, *1*, 764–778. [CrossRef]
106. Govindarajan, S.; Verheugen, E.; Venken, K.; Gaublomme, D.; Maelegheer, M.; Cloots, E.; Gysens, F.; De Geest, B.G.; Cheng, T.-Y.; Moody, D.B.; et al. ER Stress in Antigen-Presenting Cells Promotes NKT Cell Activation through Endogenous Neutral Lipids. *EMBO Rep.* **2020**, *21*, e48927. [CrossRef]
107. Singh, A.K.; Tripathi, P.; Cardell, S.L. Type II NKT Cells: An Elusive Population with Immunoregulatory Properties. *Front. Immunol.* **2018**, *9*, 1969. [CrossRef] [PubMed]
108. Van Meer, G.; Voelker, D.R.; Feigenson, G.W. Membrane Lipids: Where They Are and How They Behave. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* **2008**, *9*, 112–124. [CrossRef]
109. Ward, P.S.; Thompson, C.B. Metabolic Reprogramming: A Cancer Hallmark Even Warburg Did Not Anticipate. *Cancer Cell* **2012**, *21*, 297–308. [CrossRef] [PubMed]
110. Blomqvist, M.; Rhost, S.; Teneberg, S.; Löfbom, L.; Osterbye, T.; Brigl, M.; Månsson, J.-E.; Cardell, S.L. Multiple Tissue-Specific Isoforms of Sulfatide Activate CD1d-Restricted Type II NKT Cells. *Eur. J. Immunol.* **2009**, *39*, 1726–1735. [CrossRef] [PubMed]
111. Takahashi, T.; Suzuki, T. Role of Sulfatide in Normal and Pathological Cells and Tissues. *J. Lipid Res.* **2012**, *53*, 1437–1450. [CrossRef]
112. Gober, H.-J.; Kistowska, M.; Angman, L.; Jenö, P.; Mori, L.; De Libero, G. Human T Cell Receptor Gammadelta Cells Recognize Endogenous Mevalonate Metabolites in Tumor Cells. *J. Exp. Med.* **2003**, *197*, 163–168. [CrossRef] [PubMed]
113. Scotet, E.; Martinez, L.O.; Grant, E.; Barbaras, R.; Jenö, P.; Guiraud, M.; Monsarrat, B.; Saulquin, X.; Maillet, S.; Estève, J.-P.; et al. Tumor Recognition Following Vgamma9Vdelta2 T Cell Receptor Interactions with a Surface F1-ATPase-Related Structure and Apolipoprotein A-I. *Immunity* **2005**, *22*, 71–80. [CrossRef]
114. Yan, J.; Allen, S.; McDonald, E.; Das, I.; Mak, J.Y.W.; Liu, L.; Fairlie, D.P.; Meehan, B.S.; Chen, Z.; Corbett, A.J.; et al. MAIT Cells Promote Tumor Initiation, Growth, and Metastases via Tumor MR1. *Cancer Discov.* **2020**, *10*, 124–141. [CrossRef] [PubMed]
115. Lepore, M.; Kalinichenko, A.; Calogero, S.; Kumar, P.; Paleja, B.; Schmaler, M.; Narang, V.; Zolezzi, F.; Poidinger, M.; Mori, L.; et al. Functionally Diverse Human T Cells Recognize Non-Microbial Antigens Presented by MR1. *eLife* **2017**, *6*. [CrossRef] [PubMed]

116. Coffelt, S.B.; Kersten, K.; Doornebal, C.W.; Weiden, J.; Vrijland, K.; Hau, C.-S.; Verstegen, N.J.M.; Ciampricotti, M.; Hawinkels, L.J.A.C.; Jonkers, J.; et al. IL-17-Producing γδ T Cells and Neutrophils Conspire to Promote Breast Cancer Metastasis. *Nature* **2015**, *522*, 345–348. [CrossRef] [PubMed]
117. Carmi, Y.; Rinott, G.; Dotan, S.; Elkabets, M.; Rider, P.; Voronov, E.; Apte, R.N. Microenvironment-Derived IL-1 and IL-17 Interact in the Control of Lung Metastasis. *J. Immunol.* **2011**, *186*, 3462–3471. [CrossRef] [PubMed]
118. Wakita, D.; Sumida, K.; Iwakura, Y.; Nishikawa, H.; Ohkuri, T.; Chamoto, K.; Kitamura, H.; Nishimura, T. Tumor-Infiltrating IL-17-Producing Gammadelta T Cells Support the Progression of Tumor by Promoting Angiogenesis. *Eur. J. Immunol.* **2010**, *40*, 1927–1937. [CrossRef] [PubMed]
119. Al-Rawi, M.A.A.; Rmali, K.; Watkins, G.; Mansel, R.E.; Jiang, W.G. Aberrant Expression of Interleukin-7 (IL-7) and Its Signalling Complex in Human Breast Cancer. *Eur. J. Cancer* **2004**, *40*, 494–502. [CrossRef]
120. Silva, A.; Laranjeira, A.B.A.; Martins, L.R.; Cardoso, B.A.; Demengeot, J.; Yunes, J.A.; Seddon, B.; Barata, J.T. IL-7 Contributes to the Progression of Human T-Cell Acute Lymphoblastic Leukemias. *Cancer Res.* **2011**, *71*, 4780–4789. [CrossRef]
121. Schroten, C.; Dits, N.F.; Steyerberg, E.W.; Kranse, R.; van Leenders, A.G.J.L.H.; Bangma, C.H.; Kraaij, R. The Additional Value of TGFβ1 and IL-7 to Predict the Course of Prostate Cancer Progression. *Cancer Immunol. Immunother.* **2012**, *61*, 905–910. [CrossRef] [PubMed]
122. Patin, E.C.; Soulard, D.; Fleury, S.; Hassane, M.; Dombrowicz, D.; Faveeuw, C.; Trottein, F.; Paget, C. Type I IFN Receptor Signaling Controls IL7-Dependent Accumulation and Activity of Protumoral IL17A-Producing γδT Cells in Breast Cancer. *Cancer Res.* **2018**, *78*, 195–204. [CrossRef] [PubMed]
123. Rei, M.; Gonçalves-Sousa, N.; Lança, T.; Thompson, R.G.; Mensurado, S.; Balkwill, F.R.; Kulbe, H.; Pennington, D.J.; Silva-Santos, B. Murine CD27(-) Vγ6(+) γδ T Cells Producing IL-17A Promote Ovarian Cancer Growth via Mobilization of Protumor Small Peritoneal Macrophages. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2014**, *111*, E3562–E3570. [CrossRef]
124. Hassane, M.; Jouan, Y.; Creusat, F.; Soulard, D.; Boisseau, C.; Gonzalez, L.; Patin, E.C.; Heuzé-Vourc'h, N.; Sirard, J.-C.; Faveeuw, C.; et al. Interleukin-7 Protects against Bacterial Respiratory Infection by Promoting IL-17A-Producing Innate T-Cell Response. *Mucosal Immunol.* **2020**, *13*, 128–139. [CrossRef] [PubMed]
125. Michel, M.-L.; Pang, D.J.; Haque, S.F.Y.; Potocnik, A.J.; Pennington, D.J.; Hayday, A.C. Interleukin 7 (IL-7) Selectively Promotes Mouse and Human IL-17-Producing γδ Cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2012**, *109*, 17549–17554. [CrossRef] [PubMed]
126. Webster, K.E.; Kim, H.-O.; Kyparissoudis, K.; Corpuz, T.M.; Pinget, G.V.; Uldrich, A.P.; Brink, R.; Belz, G.T.; Cho, J.-H.; Godfrey, D.I.; et al. IL-17-Producing NKT Cells Depend Exclusively on IL-7 for Homeostasis and Survival. *Mucosal Immunol.* **2014**, *7*, 1058–1067. [CrossRef] [PubMed]
127. Tang, X.-Z.; Jo, J.; Tan, A.T.; Sandalova, E.; Chia, A.; Tan, K.C.; Lee, K.H.; Gehring, A.J.; De Libero, G.; Bertoletti, A. IL-7 Licenses Activation of Human Liver Intrasinusoidal Mucosal-Associated Invariant T Cells. *J. Immunol.* **2013**, *190*, 3142–3152. [CrossRef]
128. Casetti, R.; Agrati, C.; Wallace, M.; Sacchi, A.; Martini, F.; Martino, A.; Rinaldi, A.; Malkovsky, M. Cutting Edge: TGF-Beta1 and IL-15 Induce FOXP3+ Gammadelta Regulatory T Cells in the Presence of Antigen Stimulation. *J. Immunol.* **2009**, *183*, 3574–3577. [CrossRef]
129. Hu, Y.; Cui, Q.; Gu, Y.; Sheng, L.; Wu, K.; Shi, J.; Tan, Y.; Fu, H.; Liu, L.; Fu, S.; et al. Decitabine Facilitates the Generation and Immunosuppressive Function of Regulatory γδT Cells Derived from Human Peripheral Blood Mononuclear Cells. *Leukemia* **2013**, *27*, 1580–1585. [CrossRef]
130. Monteiro, M.; Almeida, C.F.; Caridade, M.; Ribot, J.C.; Duarte, J.; Agua-Doce, A.; Wollenberg, I.; Silva-Santos, B.; Graca, L. Identification of Regulatory Foxp3+ Invariant NKT Cells Induced by TGF-Beta. *J. Immunol.* **2010**, *185*, 2157–2163. [CrossRef]
131. Moreira-Teixeira, L.; Resende, M.; Devergne, O.; Herbeuval, J.-P.; Hermine, O.; Schneider, E.; Dy, M.; Cordeiro-da-Silva, A.; Leite-de-Moraes, M.C. Rapamycin Combined with TGF-β Converts Human Invariant NKT Cells into Suppressive Foxp3+ Regulatory Cells. *J. Immunol.* **2012**, *188*, 624–631. [CrossRef]
132. Hu, G.; Wu, P.; Cheng, P.; Zhang, Z.; Wang, Z.; Yu, X.; Shao, X.; Wu, D.; Ye, J.; Zhang, T.; et al. Tumor-Infiltrating CD39+γδTregs Are Novel Immunosuppressive T Cells in Human Colorectal Cancer. *Oncoimmunology* **2017**, *6*, e1277305. [CrossRef] [PubMed]
133. Itatani, Y.; Kawada, K.; Sakai, Y. Transforming Growth Factor-β Signaling Pathway in Colorectal Cancer and Its Tumor Microenvironment. *Int. J. Mol. Sci.* **2019**, *20*, 5822. [CrossRef] [PubMed]
134. Mao, Y.; Yin, S.; Zhang, J.; Hu, Y.; Huang, B.; Cui, L.; Kang, N.; He, W. A New Effect of IL-4 on Human γδ T Cells: Promoting Regulatory Vδ1 T Cells via IL-10 Production and Inhibiting Function of Vδ2 T Cells. *Cell Mol. Immunol.* **2016**, *13*, 217–228. [CrossRef] [PubMed]
135. Hao, J.; Dong, S.; Xia, S.; He, W.; Jia, H.; Zhang, S.; Wei, J.; O'Brien, R.L.; Born, W.K.; Wu, Z.; et al. Regulatory Role of Vγ1 γδ T Cells in Tumor Immunity through IL-4 Production. *J. Immunol.* **2011**, *187*, 4979–4986. [CrossRef]
136. Terabe, M.; Matsui, S.; Noben-Trauth, N.; Chen, H.; Watson, C.; Donaldson, D.D.; Carbone, D.P.; Paul, W.E.; Berzofsky, J.A. NKT Cell-Mediated Repression of Tumor Immunosurveillance by IL-13 and the IL-4R-STAT6 Pathway. *Nat. Immunol.* **2000**, *1*, 515–520. [CrossRef] [PubMed]
137. Spolski, R.; Leonard, W.J. Interleukin-21: A Double-Edged Sword with Therapeutic Potential. *Nat. Rev. Drug Discov.* **2014**, *13*, 379–395. [CrossRef]
138. Chabab, G.; Bonnefoy, N.; Lafont, V. IL-21 Signaling in the Tumor Microenvironment. *Adv. Exp. Med. Biol.* **2020**, *1240*, 73–82. [CrossRef]

139. Chabab, G.; Barjon, C.; Abdellaoui, N.; Salvador-Prince, L.; Dejou, C.; Michaud, H.-A.; Boissière-Michot, F.; Lopez-Crapez, E.; Jacot, W.; Pourquier, D.; et al. Identification of a Regulatory Vδ1 Gamma Delta T Cell Subpopulation Expressing CD73 in Human Breast Cancer. *J. Leukoc. Biol.* **2020**, *107*, 1057–1067. [CrossRef]
140. Barjon, C.; Michaud, H.-A.; Fages, A.; Dejou, C.; Zampieri, A.; They, L.; Gennetier, A.; Sanchez, F.; Gros, L.; Eliaou, J.-F.; et al. IL-21 Promotes the Development of a CD73-Positive Vγ9Vδ2 T Cell Regulatory Population. *Oncoimmunology* **2017**, *7*, e1379642. [CrossRef]
141. Coquet, J.M.; Skak, K.; Davis, I.D.; Smyth, M.J.; Godfrey, D.I. IL-21 Modulates Activation of NKT Cells in Patients with Stage IV Malignant Melanoma. *Clin. Transl. Immunol.* **2013**, *2*, e6. [CrossRef]
142. Neri, D.; Supuran, C.T. Interfering with PH Regulation in Tumours as a Therapeutic Strategy. *Nat. Rev. Drug Discov.* **2011**, *10*, 767–777. [CrossRef] [PubMed]
143. Wilson, W.R.; Hay, M.P. Targeting Hypoxia in Cancer Therapy. *Nat. Rev. Cancer* **2011**, *11*, 393–410. [CrossRef] [PubMed]
144. DePeaux, K.; Delgoffe, G.M. Metabolic Barriers to Cancer Immunotherapy. *Nat. Rev. Immunol.* **2021**. [CrossRef] [PubMed]
145. Xie, D.; Zhu, S.; Bai, L. Lactic Acid in Tumor Microenvironments Causes Dysfunction of NKT Cells by Interfering with MTOR Signaling. *Sci. China Life Sci.* **2016**, *59*, 1290–1296. [CrossRef]
146. Fu, S.; He, K.; Tian, C.; Sun, H.; Zhu, C.; Bai, S.; Liu, J.; Wu, Q.; Xie, D.; Yue, T.; et al. Impaired Lipid Biosynthesis Hinders Anti-Tumor Efficacy of Intratumoral INKT Cells. *Nat. Commun.* **2020**, *11*, 438. [CrossRef]
147. O'Brien, A.; Loftus, R.M.; Pisarska, M.M.; Tobin, L.M.; Bergin, R.; Wood, N.A.W.; Foley, C.; Mat, A.; Tinley, F.C.; Bannan, C.; et al. Obesity Reduces MTORC1 Activity in Mucosal-Associated Invariant T Cells, Driving Defective Metabolic and Functional Responses. *J. Immunol.* **2019**, *202*, 3404–3411. [CrossRef]
148. O'Neill, C.; Cassidy, F.C.; O'Shea, D.; Hogan, A.E. Mucosal Associated Invariant T Cells in Cancer-Friend or Foe? *Cancers* **2021**, *13*, 1582. [CrossRef]
149. Martinet, L.; Fleury-Cappellesso, S.; Gadelorge, M.; Dietrich, G.; Bourin, P.; Fournié, J.-J.; Poupot, R. A Regulatory Cross-Talk between Vgamma9Vdelta2 T Lymphocytes and Mesenchymal Stem Cells. *Eur. J. Immunol.* **2009**, *39*, 752–762. [CrossRef] [PubMed]
150. Martinet, L.; Jean, C.; Dietrich, G.; Fournié, J.-J.; Poupot, R. PGE2 Inhibits Natural Killer and Gamma Delta T Cell Cytotoxicity Triggered by NKR and TCR through a CAMP-Mediated PKA Type I-Dependent Signaling. *Biochem. Pharmacol.* **2010**, *80*, 838–845. [CrossRef]
151. Gonnermann, D.; Oberg, H.-H.; Kellner, C.; Peipp, M.; Sebens, S.; Kabelitz, D.; Wesch, D. Resistance of Cyclooxygenase-2 Expressing Pancreatic Ductal Adenocarcinoma Cells against Γδ T Cell Cytotoxicity. *Oncoimmunology* **2015**, *4*, e988460. [CrossRef] [PubMed]
152. Hodge, G.; Barnawi, J.; Jurisevic, C.; Moffat, D.; Holmes, M.; Reynolds, P.N.; Jersmann, H.; Hodge, S. Lung Cancer Is Associated with Decreased Expression of Perforin, Granzyme B and Interferon (IFN)-γ by Infiltrating Lung Tissue T Cells, Natural Killer (NK) T-like and NK Cells. *Clin. Exp. Immunol.* **2014**, *178*, 79–85. [CrossRef] [PubMed]
153. Klatka, J.; Grywalska, E.; Hymos, A.; Guz, M.; Polberg, K.; Roliński, J.; Stepulak, A. Cyclooxygenase-2 Inhibition Enhances Proliferation of NKT Cells Derived from Patients with Laryngeal Cancer. *Anticancer Res.* **2017**, *37*, 4059–4066. [CrossRef]
154. Lopes, N.; McIntyre, C.; Martin, S.; Raverdeau, M.; Sumaria, N.; Kohlgruber, A.C.; Fiala, G.J.; Agudelo, L.Z.; Dyck, L.; Kane, H.; et al. Distinct Metabolic Programs Established in the Thymus Control Effector Functions of Γδ T Cell Subsets in Tumor Microenvironments. *Nat. Immunol.* **2021**, *22*, 179–192. [CrossRef]
155. Ko, J.S.; Koh, J.M.; So, J.-S.; Jeon, Y.K.; Kim, H.Y.; Chung, D.H. Palmitate Inhibits Arthritis by Inducing T-Bet and Gata-3 MRNA Degradation in INKT Cells via IRE1α-Dependent Decay. *Sci. Rep.* **2017**, *7*, 14940. [CrossRef]
156. Park, J.H.; Kim, H.-J.; Kim, C.W.; Kim, H.C.; Jung, Y.; Lee, H.-S.; Lee, Y.; Ju, Y.S.; Oh, J.E.; Park, S.-H.; et al. Tumor Hypoxia Represses Γδ T Cell-Mediated Antitumor Immunity against Brain Tumors. *Nat. Immunol.* **2021**, *22*, 336–346. [CrossRef] [PubMed]
157. Zitvogel, L.; Ayyoub, M.; Routy, B.; Kroemer, G. Microbiome and Anticancer Immunosurveillance. *Cell* **2016**, *165*, 276–287. [CrossRef]
158. Routy, B.; Gopalakrishnan, V.; Daillère, R.; Zitvogel, L.; Wargo, J.A.; Kroemer, G. The Gut Microbiota Influences Anticancer Immunosurveillance and General Health. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* **2018**, *15*, 382–396. [CrossRef]
159. Wu, X.; Sun, R.; Chen, Y.; Zheng, X.; Bai, L.; Lian, Z.; Wei, H.; Tian, Z. Oral Ampicillin Inhibits Liver Regeneration by Breaking Hepatic Innate Immune Tolerance Normally Maintained by Gut Commensal Bacteria. *Hepatology* **2015**, *62*, 253–264. [CrossRef]
160. Qian, X.; Chen, H.; Wu, X.; Hu, L.; Huang, Q.; Jin, Y. Interleukin-17 Acts as Double-Edged Sword in Anti-Tumor Immunity and Tumorigenesis. *Cytokine* **2017**, *89*, 34–44. [CrossRef]
161. Lefrancois, L.; Goodman, T. In Vivo Modulation of Cytolytic Activity and Thy-1 Expression in TCR-Gamma Delta+ Intraepithelial Lymphocytes. *Science* **1989**, *243*, 1716–1718. [CrossRef] [PubMed]
162. McAllister, F.; Bailey, J.M.; Alsina, J.; Nirschl, C.J.; Sharma, R.; Fan, H.; Rattigan, Y.; Roeser, J.C.; Lankapalli, R.H.; Zhang, H.; et al. Oncogenic Kras Activates a Hematopoietic-to-Epithelial IL-17 Signaling Axis in Preinvasive Pancreatic Neoplasia. *Cancer Cell* **2014**, *25*, 621–637. [CrossRef] [PubMed]
163. Wang, L.; Yi, T.; Kortylewski, M.; Pardoll, D.M.; Zeng, D.; Yu, H. IL-17 Can Promote Tumor Growth through an IL-6-Stat3 Signaling Pathway. *J. Exp. Med.* **2009**, *206*, 1457–1464. [CrossRef] [PubMed]
164. Geddes, K.; Rubino, S.J.; Magalhaes, J.G.; Streutker, C.; Le Bourhis, L.; Cho, J.H.; Robertson, S.J.; Kim, C.J.; Kaul, R.; Philpott, D.J.; et al. Identification of an Innate T Helper Type 17 Response to Intestinal Bacterial Pathogens. *Nat. Med.* **2011**, *17*, 837–844. [CrossRef]

165. Wingender, G.; Stepniak, D.; Krebs, P.; Lin, L.; McBride, S.; Wei, B.; Braun, J.; Mazmanian, S.K.; Kronenberg, M. Intestinal Microbes Affect Phenotypes and Functions of Invariant Natural Killer T Cells in Mice. *Gastroenterology* **2012**, *143*, 418–428. [CrossRef]
166. Olszak, T.; An, D.; Zeissig, S.; Vera, M.P.; Richter, J.; Franke, A.; Glickman, J.N.; Siebert, R.; Baron, R.M.; Kasper, D.L.; et al. Microbial Exposure during Early Life Has Persistent Effects on Natural Killer T Cell Function. *Science* **2012**, *336*, 489–493. [CrossRef]
167. Sundström, P.; Ahlmanner, F.; Akéus, P.; Sundquist, M.; Alsén, S.; Yrlid, U.; Börjesson, L.; Sjöling, Å.; Gustavsson, B.; Wong, S.B.J.; et al. Human Mucosa-Associated Invariant T Cells Accumulate in Colon Adenocarcinomas but Produce Reduced Amounts of IFN-γ. *J. Immunol.* **2015**, *195*, 3472–3481. [CrossRef]
168. De Palma, M.; Biziato, D.; Petrova, T.V. Microenvironmental Regulation of Tumour Angiogenesis. *Nat. Rev. Cancer* **2017**, *17*, 457–474. [CrossRef]
169. Duan, M.; Goswami, S.; Shi, J.-Y.; Wu, L.-J.; Wang, X.-Y.; Ma, J.-Q.; Zhang, Z.; Shi, Y.; Ma, L.-J.; Zhang, S.; et al. Activated and Exhausted MAIT Cells Foster Disease Progression and Indicate Poor Outcome in Hepatocellular Carcinoma. *Clin. Cancer Res.* **2019**, *25*, 3304–3316. [CrossRef]
170. An, D.; Oh, S.F.; Olszak, T.; Neves, J.F.; Avci, F.Y.; Erturk-Hasdemir, D.; Lu, X.; Zeissig, S.; Blumberg, R.S.; Kasper, D.L. Sphingolipids from a Symbiotic Microbe Regulate Homeostasis of Host Intestinal Natural Killer T Cells. *Cell* **2014**, *156*, 123–133. [CrossRef]
171. Ridaura, V.K.; Bouladoux, N.; Claesen, J.; Chen, Y.E.; Byrd, A.L.; Constantinides, M.G.; Merrill, E.D.; Tamoutounour, S.; Fischbach, M.A.; Belkaid, Y. Contextual Control of Skin Immunity and Inflammation by Corynebacterium. *J. Exp. Med.* **2018**, *215*, 785–799. [CrossRef]
172. Jin, C.; Lagoudas, G.K.; Zhao, C.; Bullman, S.; Bhutkar, A.; Hu, B.; Ameh, S.; Sandel, D.; Liang, X.S.; Mazzilli, S.; et al. Commensal Microbiota Promote Lung Cancer Development via Γδ T Cells. *Cell* **2019**, *176*, 998.e16–1013.e16. [CrossRef]
173. Selvanantham, T.; Lin, Q.; Guo, C.X.; Surendra, A.; Fieve, S.; Escalante, N.K.; Guttman, D.S.; Streutker, C.J.; Robertson, S.J.; Philpott, D.J.; et al. NKT Cell-Deficient Mice Harbor an Altered Microbiota That Fuels Intestinal Inflammation during Chemically Induced Colitis. *J. Immunol.* **2016**, *197*, 4464–4472. [CrossRef]
174. Ma, C.; Han, M.; Heinrich, B.; Fu, Q.; Zhang, Q.; Sandhu, M.; Agdashian, D.; Terabe, M.; Berzofsky, J.A.; Fako, V.; et al. Gut Microbiome-Mediated Bile Acid Metabolism Regulates Liver Cancer via NKT Cells. *Science* **2018**, *360*. [CrossRef] [PubMed]
175. Aliper, A.M.; Frieden-Korovkina, V.P.; Buzdin, A.; Roumiantsev, S.A.; Zhavoronkov, A. A Role for G-CSF and GM-CSF in Nonmyeloid Cancers. *Cancer Med.* **2014**, *3*, 737–746. [CrossRef]
176. Van Hede, D.; Polese, B.; Humblet, C.; Wilharm, A.; Renoux, V.; Dortu, E.; de Leval, L.; Delvenne, P.; Desmet, C.J.; Bureau, F.; et al. Human Papillomavirus Oncoproteins Induce a Reorganization of Epithelial-Associated Γδ T Cells Promoting Tumor Formation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2017**, *114*, E9056–E9065. [CrossRef] [PubMed]
177. Kulig, P.; Burkhard, S.; Mikita-Geoffroy, J.; Croxford, A.L.; Hövelmeyer, N.; Gyülvészi, G.; Gorzelanny, C.; Waisman, A.; Borsig, L.; Becher, B. IL17A-Mediated Endothelial Breach Promotes Metastasis Formation. *Cancer Immunol. Res.* **2016**, *4*, 26–32. [CrossRef] [PubMed]
178. Leng, T.; Akther, H.D.; Hackstein, C.-P.; Powell, K.; King, T.; Friedrich, M.; Christoforidou, Z.; McCuaig, S.; Neyazi, M.; Arancibia-Cárcamo, C.V.; et al. TCR and Inflammatory Signals Tune Human MAIT Cells to Exert Specific Tissue Repair and Effector Functions. *Cell Rep.* **2019**, *28*, 3077.e5–3091.e5. [CrossRef]
179. Hinks, T.S.C.; Marchi, E.; Jabeen, M.; Olshansky, M.; Kurioka, A.; Pediongco, T.J.; Meehan, B.S.; Kostenko, L.; Turner, S.J.; Corbett, A.J.; et al. Activation and In Vivo Evolution of the MAIT Cell Transcriptome in Mice and Humans Reveals Tissue Repair Functionality. *Cell Rep.* **2019**, *28*, 3249.e5–3262.e5. [CrossRef]
180. Xie, K. Interleukin-8 and Human Cancer Biology. *Cytokine Growth Factor Rev.* **2001**, *12*, 375–391. [CrossRef]
181. Khosravi, N.; Caetano, M.S.; Cumpian, A.M.; Unver, N.; De la Garza Ramos, C.; Noble, O.; Daliri, S.; Hernandez, B.J.; Gutierrez, B.A.; Evans, S.E.; et al. IL22 Promotes Kras-Mutant Lung Cancer by Induction of a Protumor Immune Response and Protection of Stemness Properties. *Cancer Immunol. Res.* **2018**, *6*, 788–797. [CrossRef] [PubMed]
182. Peng, G.; Wang, H.Y.; Peng, W.; Kiniwa, Y.; Seo, K.H.; Wang, R.-F. Tumor-Infiltrating Gammadelta T Cells Suppress T and Dendritic Cell Function via Mechanisms Controlled by a Unique Toll-like Receptor Signaling Pathway. *Immunity* **2007**, *27*, 334–348. [CrossRef]
183. Rutkowski, M.R.; Stephen, T.L.; Svoronos, N.; Allegrezza, M.J.; Tesone, A.J.; Perales-Puchalt, A.; Brencicova, E.; Escovar-Fadul, X.; Nguyen, J.M.; Cadungog, M.G.; et al. Microbially Driven TLR5-Dependent Signaling Governs Distal Malignant Progression through Tumor-Promoting Inflammation. *Cancer Cell* **2015**, *27*, 27–40. [CrossRef] [PubMed]
184. Zhu, C.; Anderson, A.C.; Schubart, A.; Xiong, H.; Imitola, J.; Khoury, S.J.; Zheng, X.X.; Strom, T.B.; Kuchroo, V.K. The Tim-3 Ligand Galectin-9 Negatively Regulates T Helper Type 1 Immunity. *Nat. Immunol.* **2005**, *6*, 1245–1252. [CrossRef] [PubMed]
185. Schreiber, R.D.; Old, L.J.; Smyth, M.J. Cancer Immunoediting: Integrating Immunity's Roles in Cancer Suppression and Promotion. *Science* **2011**, *331*, 1565–1570. [CrossRef]
186. Gabrilovich, D.I.; Ostrand-Rosenberg, S.; Bronte, V. Coordinated Regulation of Myeloid Cells by Tumours. *Nat. Rev. Immunol.* **2012**, *12*, 253–268. [CrossRef] [PubMed]
187. Jaillon, S.; Ponzetta, A.; Di Mitri, D.; Santoni, A.; Bonecchi, R.; Mantovani, A. Neutrophil Diversity and Plasticity in Tumour Progression and Therapy. *Nat. Rev. Cancer* **2020**, *20*, 485–503. [CrossRef]

188. Togashi, Y.; Shitara, K.; Nishikawa, H. Regulatory T Cells in Cancer Immunosuppression—Implications for Anticancer Therapy. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* **2019**, *16*, 356–371. [CrossRef]
189. Wculek, S.K.; Cueto, F.J.; Mujal, A.M.; Melero, I.; Krummel, M.F.; Sancho, D. Dendritic Cells in Cancer Immunology and Immunotherapy. *Nat. Rev. Immunol.* **2020**, *20*, 7–24. [CrossRef]
190. Wu, P.; Wu, D.; Ni, C.; Ye, J.; Chen, W.; Hu, G.; Wang, Z.; Wang, C.; Zhang, Z.; Xia, W.; et al. ΓδT17 Cells Promote the Accumulation and Expansion of Myeloid-Derived Suppressor Cells in Human Colorectal Cancer. *Immunity* **2014**, *40*, 785–800. [CrossRef]
191. Lu, Z.; Zhu, M.; Marley, J.L.; Bi, K.; Wang, K.; Zhai, M.; Hu, H.; Guo, P.; Li, C.; Xu, Y.; et al. The Combined Action of Monocytic Myeloid-Derived Suppressor Cells and Mucosal-Associated Invariant T Cells Promotes the Progression of Cervical Cancer. *Int. J. Cancer* **2021**, *148*, 1499–1507. [CrossRef]
192. Terabe, M.; Matsui, S.; Park, J.-M.; Mamura, M.; Noben-Trauth, N.; Donaldson, D.D.; Chen, W.; Wahl, S.M.; Ledbetter, S.; Pratt, B.; et al. Transforming Growth Factor-Beta Production and Myeloid Cells Are an Effector Mechanism through Which CD1d-Restricted T Cells Block Cytotoxic T Lymphocyte-Mediated Tumor Immunosurveillance: Abrogation Prevents Tumor Recurrence. *J. Exp. Med.* **2003**, *198*, 1741–1752. [CrossRef]
193. Kelly, J.; Minoda, Y.; Meredith, T.; Cameron, G.; Philipp, M.-S.; Pellicci, D.G.; Corbett, A.J.; Kurts, C.; Gray, D.H.; Godfrey, D.I.; et al. Chronically Stimulated Human MAIT Cells Are Unexpectedly Potent IL-13 Producers. *Immunol. Cell Biol.* **2019**, *97*, 689–699. [CrossRef]
194. Wang, Y.; Sedimbi, S.; Löfbom, L.; Singh, A.K.; Porcelli, S.A.; Cardell, S.L. Unique Invariant Natural Killer T Cells Promote Intestinal Polyps by Suppressing TH1 Immunity and Promoting Regulatory T Cells. *Mucosal Immunol.* **2018**, *11*, 131–143. [CrossRef] [PubMed]
195. Venken, K.; Decruy, T.; Aspeslagh, S.; Van Calenbergh, S.; Lambrecht, B.N.; Elewaut, D. Bacterial CD1d-Restricted Glycolipids Induce IL-10 Production by Human Regulatory T Cells upon Cross-Talk with Invariant NKT Cells. *J. Immunol.* **2013**, *191*, 2174–2183. [CrossRef] [PubMed]
196. Beavis, P.A.; Stagg, J.; Darcy, P.K.; Smyth, M.J. CD73: A Potent Suppressor of Antitumor Immune Responses. *Trends Immunol.* **2012**, *33*, 231–237. [CrossRef] [PubMed]
197. Perillo, N.L.; Pace, K.E.; Seilhamer, J.J.; Baum, L.G. Apoptosis of T Cells Mediated by Galectin-1. *Nature* **1995**, *378*, 736–739. [CrossRef] [PubMed]
198. Daley, D.; Zambirinis, C.P.; Seifert, L.; Akkad, N.; Mohan, N.; Werba, G.; Barilla, R.; Torres-Hernandez, A.; Hundeyin, M.; Mani, V.R.K.; et al. Γδ T Cells Support Pancreatic Oncogenesis by Restraining Aβ T Cell Activation. *Cell* **2016**, *166*, 1485.e15–1499.e15. [CrossRef]
199. Banach, M.; Robert, J. Evolutionary Underpinnings of Innate-Like T Cell Interactions with Cancer. *Immunol. Investig.* **2019**, *48*, 737–758. [CrossRef]
200. Kabelitz, D.; Serrano, R.; Kouakanou, L.; Peters, C.; Kalyan, S. Cancer Immunotherapy with Γδ T Cells: Many Paths Ahead of Us. *Cell Mol. Immunol.* **2020**, *17*, 925–939. [CrossRef]
201. Cogswell, D.T.; Gapin, L.; Tobin, H.M.; McCarter, M.D.; Tobin, R.P. MAIT Cells: Partners or Enemies in Cancer Immunotherapy? *Cancers* **2021**, *13*, 1502. [CrossRef]
202. Aehnlich, P.; Carnaz Simões, A.M.; Skadborg, S.K.; Holmen Olofsson, G.; Thor Straten, P. Expansion with IL-15 Increases Cytotoxicity of Vγ9Vδ2 T Cells and Is Associated with Higher Levels of Cytotoxic Molecules and T-Bet. *Front. Immunol.* **2020**, *11*, 1868. [CrossRef] [PubMed]
203. Yamada, D.; Iyoda, T.; Vizcardo, R.; Shimizu, K.; Sato, Y.; Endo, T.A.; Kitahara, G.; Okoshi, M.; Kobayashi, M.; Sakurai, M.; et al. Efficient Regeneration of Human Vα24+ Invariant Natural Killer T Cells and Their Anti-Tumor Activity In Vivo. *Stem Cells* **2016**, *34*, 2852–2860. [CrossRef] [PubMed]
204. Parrot, T.; Healy, K.; Boulouis, C.; Sobkowiak, M.J.; Leeansyah, E.; Aleman, S.; Bertoletti, A.; Sällberg Chen, M.; Sandberg, J.K. Expansion of Donor-Unrestricted MAIT Cells with Enhanced Cytolytic Function Suitable for TCR Redirection. *JCI Insight* **2021**, *6*, 140074. [CrossRef] [PubMed]
205. Akkapeddi, P.; Fragoso, R.; Hixon, J.A.; Ramalho, A.S.; Oliveira, M.L.; Carvalho, T.; Gloger, A.; Matasci, M.; Corzana, F.; Durum, S.K.; et al. A Fully Human Anti-IL-7Rα Antibody Promotes Antitumor Activity against T-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia. *Leukemia* **2019**, *33*, 2155–2168. [CrossRef] [PubMed]
206. Ridker, P.M.; MacFadyen, J.G.; Thuren, T.; Everett, B.M.; Libby, P.; Glynn, R.J.; CANTOS Trial Group. Effect of Interleukin-1β Inhibition with Canakinumab on Incident Lung Cancer in Patients with Atherosclerosis: Exploratory Results from a Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Lancet* **2017**, *390*, 1833–1842. [CrossRef]
207. Dodagatta-Marri, E.; Meyer, D.S.; Reeves, M.Q.; Paniagua, R.; To, M.D.; Binnewies, M.; Broz, M.L.; Mori, H.; Wu, D.; Adoumie, M.; et al. α-PD-1 Therapy Elevates Treg/Th Balance and Increases Tumor Cell PSmad3 That Are Both Targeted by α-TGFβ Antibody to Promote Durable Rejection and Immunity in Squamous Cell Carcinomas. *J. Immunother. Cancer* **2019**, *7*, 62. [CrossRef]
208. Michelet, X.; Dyck, L.; Hogan, A.; Loftus, R.M.; Duquette, D.; Wei, K.; Beyaz, S.; Tavakkoli, A.; Foley, C.; Donnelly, R.; et al. Metabolic Reprogramming of Natural Killer Cells in Obesity Limits Antitumor Responses. *Nat. Immunol.* **2018**, *19*, 1330–1340. [CrossRef]
209. Wang, T.; Gnanaprakasam, J.N.R.; Chen, X.; Kang, S.; Xu, X.; Sun, H.; Liu, L.; Rodgers, H.; Miller, E.; Cassel, T.A.; et al. Inosine Is an Alternative Carbon Source for CD8+-T-Cell Function under Glucose Restriction. *Nat. Metab.* **2020**, *2*, 635–647. [CrossRef]

210. Ma, E.H.; Bantug, G.; Griss, T.; Condotta, S.; Johnson, R.M.; Samborska, B.; Mainolfi, N.; Suri, V.; Guak, H.; Balmer, M.L.; et al. Serine Is an Essential Metabolite for Effector T Cell Expansion. *Cell Metab.* **2017**, *25*, 345–357. [CrossRef]
211. Poznanski, S.M.; Singh, K.; Ritchie, T.M.; Aguiar, J.A.; Fan, I.Y.; Portillo, A.L.; Rojas, E.A.; Vahedi, F.; El-Sayes, A.; Xing, S.; et al. Metabolic Flexibility Determines Human NK Cell Functional Fate in the Tumor Microenvironment. *Cell Metab.* **2021**, *33*, 1205.e5–1220.e5. [CrossRef]
212. Qiu, J.; Villa, M.; Sanin, D.E.; Buck, M.D.; O'Sullivan, D.; Ching, R.; Matsushita, M.; Grzes, K.M.; Winkler, F.; Chang, C.-H.; et al. Acetate Promotes T Cell Effector Function during Glucose Restriction. *Cell Rep.* **2019**, *27*, 2063.e5–2074.e5. [CrossRef] [PubMed]
213. Verykokakis, M.; Kee, B.L. Transcriptional and Epigenetic Regulation of Innate-like T Lymphocyte Development. *Curr. Opin Immunol.* **2018**, *51*, 39–45. [CrossRef]
214. Inácio, D.P.; Amado, T.; Silva-Santos, B.; Gomes, A.Q. Control of T Cell Effector Functions by MiRNAs. *Cancer Lett.* **2018**, *427*, 63–73. [CrossRef]
215. Liu, T.; Wang, J.; Subedi, K.; Yi, Q.; Zhou, L.; Mi, Q.-S. MicroRNA-155 Regulates MAIT1 and MAIT17 Cell Differentiation. *Front. Cell Dev. Biol.* **2021**, *9*, 670531. [CrossRef] [PubMed]
216. Schmolka, N.; Papotto, P.H.; Romero, P.V.; Amado, T.; Enguita, F.J.; Amorim, A.; Rodrigues, A.F.; Gordon, K.E.; Coroadinha, A.S.; Boldin, M.; et al. MicroRNA-146a Controls Functional Plasticity in Γδ T Cells by Targeting NOD1. *Sci. Immunol.* **2018**, *3*. [CrossRef]
217. Yu, X.; Rollins, D.; Ruhn, K.A.; Stubblefield, J.J.; Green, C.B.; Kashiwada, M.; Rothman, P.B.; Takahashi, J.S.; Hooper, L.V. TH17 Cell Differentiation Is Regulated by the Circadian Clock. *Science* **2013**, *342*, 727–730. [CrossRef]
218. Gomes, A.L.; Teijeiro, A.; Burén, S.; Tummala, K.S.; Yilmaz, M.; Waisman, A.; Theurillat, J.-P.; Perna, C.; Djouder, N. Metabolic Inflammation-Associated IL-17A Causes Non-Alcoholic Steatohepatitis and Hepatocellular Carcinoma. *Cancer Cell* **2016**, *30*, 161–175. [CrossRef] [PubMed]

Emilie BARSAC

Étude de l'impact des lymphocytes MAIT au cours de pneumonies à pneumocoque

Résumé en français :

Streptococcus pneumoniae est la cause majeure de pneumonie bactérienne communautaire chez les enfants de moins de 5 ans, les personnes âgées ou les patients immunodéprimés. À l'heure actuelle, de multiples axes de recherche se focalisent sur les mécanismes impliqués dans la réponse immunitaire anti-pneumocoque afin d'identifier des cibles thérapeutiques pertinentes. De récentes études ont mis l'accent sur une population particulière de lymphocytes T principalement associée aux muqueuses : les lymphocytes MAIT pour *Mucosal Associated Invariant T cells*. Ces cellules ont été décrites comme jouant un rôle clé dans différents modèles de pneumonies via leurs propriétés cytotoxiques et immunorégulatrices. Néanmoins, leur rôle dans les infections à pneumocoque reste élusif.

Ce travail de thèse a eu pour objectif principal de mieux comprendre les mécanismes d'activation, les fonctions et l'importance des lymphocytes MAIT lors d'une pneumonie à pneumocoque en utilisant une approche translationnelle combinant une étude clinique et un modèle murin pertinent. De plus, nous avons évalué, dans un modèle préclinique, la pertinence de cibler spécifiquement les lymphocytes MAIT pour lutter contre une pneumonie létale à pneumocoque.

Nous avons ainsi montré chez l'Homme que le profil d'activation des lymphocytes MAIT est corrélé avec plusieurs paramètres cliniques associés à la sévérité de la pneumonie, suggérant un rôle des lymphocytes MAIT dans les pneumonies à pneumocoque. Nous avons alors exploré plus précisément le rôle de ces cellules dans un modèle expérimental murin d'infection à pneumocoque. Nous avons démontré que les lymphocytes MAIT s'activent rapidement à la suite d'une infection grâce à l'intégration de signaux dépendants et indépendants du TCR. De plus, des souris déficientes en lymphocytes MAIT présentent un défaut dans le contrôle de la dissémination du pneumocoque résultant en une mortalité accrue, confirmant ainsi l'effet bénéfique des lymphocytes MAIT dans la réponse anti-pneumocoque. Enfin, une administration prophylactique d'un des antigènes spécifiques des lymphocytes MAIT (5-OP-RU) suffit à protéger les souris d'une infection létale à pneumocoque.

Ainsi, notre étude a montré pour la première fois que les lymphocytes MAIT jouent un rôle protecteur dans le contexte d'une infection bactérienne à Gram positif. De plus, nos données montrent que les lymphocytes MAIT pourraient constituer des cibles thérapeutiques prometteuses dans le contrôle des infections respiratoires sévères.

Mots clés : Lymphocytes MAIT, pneumocoque, rôle protecteur, potentiel immunothérapeutique,

Summary:

Streptococcus pneumoniae is the leading cause of community-acquired bacterial pneumonia in children under 5, the elderly and immunocompromised patients. At this time, multiple research projects investigate the mechanisms involved in the anti-pneumococcal immune response to identify appealing novel therapeutic targets. Recent studies have focused on a particular population of T lymphocytes mainly associated with mucosal tissue: MAIT cells (Mucosal-Associated Invariant T cells). These cells have been described to play a key role in various models of pneumonia via their cytotoxic and immunoregulatory properties. However, their role in pneumococcal infections remains elusive.

The main aim of this thesis work was to improve our understanding of the activation mechanisms, functions, and importance of MAIT cells in pneumococcal pneumonia, using a translational approach combining a clinical study and a relevant experimental mouse model. In addition, we evaluated, in a preclinical model, the relevance of specifically targeting MAIT cells to prevent a lethal pneumococcal pneumonia.

We have shown in human that activation profile of MAIT cells correlated with several clinical parameters associated with the severity of pneumonia, suggesting a role for MAIT cells in pneumococcal pneumonia. Then, we explored more precisely the role of these cells in an experimental murine model of pneumococcal infection. We demonstrated that MAIT cells become rapidly activated after infection through both TCR-dependent and TCR-independent signals. Furthermore, MAIT cell-deficient mice display an alteration in control of pneumococcal dissemination, resulting in increased mortality, confirming the beneficial effect of MAIT cells in anti-pneumococcal response. Finally, prophylactic instillation of MAIT cell-specific antigen (5-OP-RU) was sufficient to protect mice from lethal pneumococcal infection.

Thus, our study described for the first time a protective role of MAIT cells in the context of Gram-positive bacterial infection. Furthermore, our data show that MAIT cells could be promising therapeutic targets in the control of severe respiratory infections.

Keywords: MAIT cells, pneumococcus, protective role, immunotherapeutic potential