

Avis de Soutenance

Madame Lara REVOL- - BAUZ

Immunologie

Soutiendra publiquement ses travaux de thèse intitulés

Fonctions et plasticité des cellules NK au cours du développement tumoral : de la surveillance à l'échappement immunitaire

dirigés par Madame Nathalie BENDRISS-VERMARE

Soutenance prévue le **mardi 18 novembre 2025** à 14h00

Lieu : Salle des Conférences Médiathèque Paul Zech Faculté de Medecine Lyon Est 8 avenue Rockefeller, 69008 Lyon

Salle : des Conférences Médiathèque Paul Zech

Composition du jury proposé

Mme Nathalie BENDRISS-VERMARE	INSERM Lyon	Directrice de thèse
Mme Emilie NARNI-MANCINELLI	INSERM Marseille	Rapporteuse
Mme Anne-Sophie CHRETIEN	Aix Marseille Université	Rapporteuse
M. Thierry WALZER	INSERM Lyon	Examineur
M. Daniel METZGER	CNRS Illkirch	Examineur
Mme Karène MAHTOUK	Université Claude Bernard Lyon 1	Examinatrice

Mots-clés : Immunologie, Cancer, cellules NK, Prénéoplasie, IL-35, ILC1-like,

Résumé :

Les cellules Natural Killer (NK) sont des cellules lymphoïdes innées (ILC) effectrices jouant un rôle important dans la réponse antitumorale grâce à deux fonctions complémentaires : la cytotoxicité et la production de médiateurs solubles de l'inflammation (cytokines et chimiokines). Dans le microenvironnement tumoral (TME), leur activation, leur phénotype, leurs fonctions et leur plasticité cellulaire sont finement régulés par les signaux locaux. Effet, les cellules NK expriment un large répertoire de récepteurs activateurs et inhibiteurs permettant la reconnaissance des cellules transformées. Leur activité est par ailleurs influencée par la présence de cytokines pro- ou anti-inflammatoires. L'infiltration de cellules NK dans le TME est associée, dans la majorité des cancers, à un meilleur pronostic clinique et leur rôle dans l'immunosurveillance des tumeurs est bien établi dans différents modèles précliniques. Toutefois, à mesure que la tumeur progresse et acquiert un microenvironnement immunosuppresseur, les cellules NK deviennent dysfonctionnelles, favorisant l'échappement tumoral. L'objectif de ces travaux de thèse est d'approfondir la compréhension et la caractérisation des fonctions et de la plasticité des cellules NK aux stades précoces (immunosurveillance) et tardifs (immunoéchappement) du développement tumoral. Dans un premier temps, nous avons identifié l'interleukine 35 (IL-35) comme un nouveau régulateur des fonctions et de la plasticité des cellules NK. En effet, l'IL-35 altère profondément la prolifération, la cytotoxicité et la production de cytokines des cellules NK humaines in vitro, tout en induisant la

sécrétion de TGF- β et de facteurs pro-angiogéniques. De plus, une exposition prolongée à l'IL-35 entraîne la conversion des cellules NK vers un phénotype ILC1-like tolérogène, selon un mécanisme dépendant du TGF- β autocrine. Enfin, l'exploration de données publiques de transcriptomique unicellulaire (scRNA-seq) a confirmé la présence, dans le TME, de cellules produisant l'IL-35, ainsi que de cellules NK exprimant son récepteur et a également mis en évidence un enrichissement de la signature transcriptionnelle associée au phénotype ILC1-like dans les populations NK. Dans un second temps, nous avons cherché à caractériser plus finement les cellules NK au sein des lésions préneoplasiques, une étape précoce du développement tumoral encore peu explorée, en raison notamment du manque d'échantillons biologiques humains et de modèles précliniques adaptés. En utilisant un modèle spontané de tumeur mammaire, nous avons pu analyser des tissus pré-tumoraux, et confirmer la présence de cellules épithéliales préneoplasiques avec un profil génétique intermédiaire entre les cellules saines et tumorales. De plus, nous avons observé une augmentation de l'infiltrat immunitaire dans ces lésions préneoplasiques, associée à des cellules NK présentant un état plus mature et fonctionnel. Ces résultats ont été corroborés par des analyses de scRNAseq, révélant l'existence d'un cluster enrichi en cellules NK issues de tissus préneoplasiques, caractérisées par une forte activité et une maturation accrue. A l'inverse, le cluster enrichi en cellules NK issues des tumeurs exprime des marqueurs immunosuppresseurs et des gènes associés à la réponse aux interférons. Ces travaux nous ont permis, d'une part, d'identifier un nouveau mécanisme d'inhibition des cellules NK dans les tumeurs, médié par l'IL-35 et sa capacité à convertir les cellules NK en cellules ILC1-like, peu cytotoxiques et tolérogènes ; et d'autre part, de mieux caractériser le rôle et l'état fonctionnel des cellules NK aux stades très précoces de la tumorigenèse, un domaine encore largement inexploré. Ces deux avancées majeures ouvrent sur de nouvelles perspectives thérapeutiques ciblant les interactions entre cellules NK et cellules préneoplasiques ou tumorales.