

Avis de Soutenance

Madame Léa BARDOULET

Aspects moléculaires et cellulaires de la biologie

Soutiendra publiquement ses travaux de thèse intitulés

*Interconnexion entre horloge circadienne et régulation de la fonction inflammasome de NLRP3 -
Implication dans le développement des pathologies CAPS*

dirigés par Madame Anne-Laure HUBER

Soutenance prévue le **lundi 01 décembre 2025** à 14h00

Lieu : Amphithéâtre Christophe et Rodolphe Mérieux 19 Bd Jean XXIII 69008, Lyon

Composition du jury proposé

Mme Anne-Laure HUBER	INSERM Lyon	Directrice de thèse
M. Fabio MARTINON	Université de Lausanne (Suisse)	Rapporteur
M. Nicolas CERMAKIAN	Université McGill (Canada)	Rapporteur
Mme Hélène DUEZ	INSERM Lille	Examinatrice
M. Alexandre BELOT	Université Claude Bernard Lyon 1	Examineur
Mme Virginie PETRILLI	CNRS Lyon	Co-directrice de thèse

Mots-clés : Horloge circadienne, Inflammasome NLRP3, Cryptochromes, Syndromes CAPS, Interactions protéiques,

Résumé :

L'horloge circadienne est un système interne qui régule les fonctions physiologiques de manière rythmique des organismes vivants sur une période d'environ 24 heures. Elle occupe un rôle central puisqu'elle régule de nombreuses fonctions cellulaires et moléculaires. Il a été démontré qu'elle module l'efficacité et l'intensité des réponses immunitaires selon l'heure de la journée, influençant ainsi la dynamique des voies inflammatoires, dont l'inflammasome NLRP3. L'inflammasome NLRP3 est un complexe multiprotéique composé du senseur cytosolique NLRP3, de l'adaptateur ASC et de la caspase-1. En réponse à la détection d'agents pathogènes et de signaux de danger, ce complexe s'assemble et conduit à l'activation de la caspase-1, à la maturation et à la sécrétion des cytokines pro-inflammatoires IL-1 β et IL-18 et une mort inflammatoire par pyroptose. Une meilleure compréhension des mécanismes par lesquels l'horloge circadienne régule NLRP3 est particulièrement pertinente dans le contexte des syndromes auto-inflammatoires associés à NLRP3 (NLRP3-AIDs). Ces pathologies résultent de mutations du gène *Nlrp3* qui conduisent à une activation constitutive de l'inflammasome NLRP3. De manière intrigante, les patients atteints du syndrome Muckle-Wells figurant parmi les NLRP3-AIDs, présentent une rythmicité journalière de leurs symptômes, suggérant une implication de l'horloge circadienne dans la physiopathologie des NLRP3-AIDs mais qui reste encore mal comprise à ce jour. Mes travaux de thèse ont permis d'identifier une nouvelle régulation de NLRP3 par l'horloge circadienne. NLRP3 forme des complexes protéiques avec les protéines de l'horloge circadienne, les cryptochromes (CRY1 et CRY2) et ce à des moments

spécifiques de la journée. Par le biais de cette interaction, les cryptochromes agissent comme des régulateurs clés de l'inflammasome NLRP3 en réprimant son activation de façon circadienne. De plus, différentes mutations de NLRP3 associées aux NLRP3-AIDs altèrent la liaison avec les protéines CRY, suggérant que la perte de cette régulation circadienne pourrait contribuer à la suractivation inflammatoire observée chez les patients. Ces résultats révèlent un rôle inédit des cryptochromes dans la régulation de l'activation de NLRP3, et proposent une explication possible à la périodicité des symptômes chez les patients. Ils soulignent également l'importance de considérer la dimension temporelle de l'inflammation dans l'étude des voies de signalisation altérées dans les NLRP3-AIDs, afin de développer des approches thérapeutiques innovantes, notamment fondées sur la chronothérapie. Mots clés : Horloge circadienne, Inflammasome NLRP3, Cryptochromes, interactions protéiques, NLRP3-AIDs