

Avis de Soutenance

Madame Sarah BENEZECH

Immunologie

Soutiendra publiquement ses travaux de thèse intitulés

Étude des lymphocytes Natural Killer humains en contexte de signalisation Interféron de type I aigue et chronique

dirigés par Monsieur Alexandre BELOT

Soutenance prévue le **mercredi 03 décembre 2025** à 14h00

Lieu : Amphithéâtre G2 Université Lyon 1 - Institut de Science Financière et d'Assurances 50 avenue Tony Garnier 69007 LYON

Composition du jury proposé

M. Alexandre BELOT	Université Claude Bernard Lyon 1	Directeur de thèse
Mme Isabelle MELKI	Assistance Publique des Hôpitaux de Paris	Rapporteuse
M. Paul-Olivier ROUZAIRE	Université Clermont Auvergne	Rapporteur
Mme Carine HALFON-DOMENECH	Université Claude Bernard Lyon 1	Examinatrice

Mots-clés : lymphocytes NK,interferonopathies,réponse virale,

Résumé :

Les lymphocytes NK (Natural Killer) occupent une place centrale dans l'immunité antivirale et antitumorale précoce, grâce à leur capacité à reconnaître et éliminer rapidement les cellules infectées ou transformées. Outre cette fonction de cytotoxicités, les lymphocytes NK activées sécrètent des cytokines participant à l'orchestration de la réponse immunitaire. Si la compréhension des mécanismes conduisant à l'activation des lymphocytes NK a beaucoup progressé grâce aux modèles animaux et in vitro, l'objectivation et la transposition de ces processus à la physiologie humaine reste lacunaire. Dans la première partie de ce travail, nous avons exploré ces mécanismes d'activation en analysant la réponse lymphocytaire NK au cours d'infections virales aiguës par le SARS-CoV-2, survenues dans une cohorte de patients vaccinés et présentant une forme modérée de COVID-19. Cette étude a mis en évidence une activation marquée des lymphocytes NK chez les patients infectés, corrélée à une augmentation des taux plasmatiques d'IFN- α et à l'expression de marqueurs d'activation tels que CD69 et CD38. Cette activation était consécutive à une signalisation par l'interleukine-15. Sur le plan fonctionnel, les lymphocytes NK des patients infectés présentaient une cytotoxicité supérieure à celle de témoins sains. Une exploration cytométrique a montré une reprogrammation métabolique globale, associant une augmentation à la fois de la glycolyse et du métabolisme mitochondrial. Cette reprogrammation était associée à une surexpression du régulateur métabolique carnitine palmitoyltransférase 1A (CPT1A) dont le niveau était corrélé positivement au niveau d'activation des lymphocytes NK évalué par le niveau d'expression de CD38. L'augmentation d'expression de CPT1A dans les lymphocytes NK activés était également corrélée à l'absorption des acides gras à chaînes longues, témoignant d'une intensification du

métabolisme de β -oxydation lipidique en contexte d'infection virale. Ces remaniements, spécifiques des lymphocytes NK et absents dans les lymphocytes B et T, témoignent d'une activation métabolique précoce combinant glycolyse et oxydation lipidique, associée à un renforcement des fonctions effectrices au cours de l'infection virale aiguë. Dans la seconde partie de ce travail, nous avons étudié les conséquences d'une signalisation interféron de type I chronique dans le contexte des interféronopathies pédiatriques, pathologies rares caractérisées par une activation soutenue de la voie IFN. Contrairement au bénéfice transitoire observé lors des infections aiguës, une stimulation prolongée s'est révélée délétère pour les fonctions NK. Nous avons mis en évidence une altération significative de la cytotoxicité dépendante des anticorps (ADCC), parallèlement à une diminution de l'expression du récepteur Fc γ RIIIa (CD16), molécule clé dans la médiation de cette fonction. Cette perte fonctionnelle souligne l'effet paradoxal d'une signalisation interféron persistante. Ces observations ouvrent des perspectives importantes sur la compréhension des déficits immunitaires secondaires aux interféronopathies et pourraient contribuer à l'élaboration de stratégies thérapeutiques visant à restaurer la fonction NK dans ces contextes pathologiques. En conclusion, ce travail questionne la dualité de l'impact de la signalisation interféron sur les lymphocytes NK : bénéfique lorsqu'elle est transitoire lors d'une réponse antivirale aiguë, et délétère lorsqu'elle devient chronique, comme dans les interféronopathies. L'ensemble de nos résultats renforce l'idée que le métabolisme et la signalisation cytokiniques sont des déterminants essentiels de la fonctionnalité des lymphocytes NK, et la caractérisation de ces régulations est essentielle dans la perspective de développement de thérapeutiques visant à moduler la réponse immunitaire innée.