

Avis de Soutenance

Madame Louise COURCOL

Aspects moléculaires et cellulaires de la biologie

Soutiendra publiquement ses travaux de thèse intitulés

Rôle du domaine circulant LCCL de la cochlina dans la réponse inflammatoire et le processus d'efferocytose

dirigés par Madame Fabienne VENET

Soutenance prévue le **jeudi 11 décembre 2025** à 14h00

Lieu : Amphithéâtre G2 Université Lyon 1 Bâtiment IFSA - 50 avenue Tony Garnier 69007 Lyon

Composition du jury proposé

Mme Fabienne VENET	Université Claude Bernard Lyon 1	Directrice de thèse
M. Antoine GUILLON	Université de Tours	Rapporteur
Mme Céline COUGOULE	CNRS Toulouse	Rapporteuse
M. Philippe SAAS	INSERM Grenoble	Examineur
M. Sébastien VIEL	Université Claude Bernard Lyon 1	Examineur
Mme Bénédicte PY	INSERM Lyon	Co-encadrante de thèse

Mots-clés : Cochlina, LCCL, immunomodulateur, efferocytose, inflammation, apoptose

Résumé :

La réponse inflammatoire constitue un processus de défense de l'organisme face à une perturbation. Cette réponse doit être rapide et efficace pour contrôler un danger, puis progressivement résolue afin de rétablir l'homéostasie tissulaire. Cet équilibre repose sur des mécanismes de régulation extrêmement fins dont la défaillance peut contribuer au développement de pathologies allant des maladies auto-inflammatoires et auto-immunes aux infections sévères. Comprendre les mécanismes moléculaires et cellulaires qui sous-tendent la mise en place, le contrôle et la résolution de l'inflammation apparaît ainsi comme un enjeu majeur, tant sur le plan fondamental que thérapeutique. Dans ce contexte, la cochlina, une protéine sécrétée abondamment exprimée dans l'oreille interne, mais également produite par les cellules dendritiques folliculaires dans les organes lymphoïdes secondaires, a récemment suscité un intérêt particulier. Son domaine N-terminal LCCL est clivé puis libéré dans la circulation sanguine en réponse à des signaux inflammatoires. Les souris génétiquement invalidées pour le gène de la cochlina (Coch^{-/-}) montrent une susceptibilité accrue aux infections (*Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*) en lien avec un défaut de la sécrétion de cytokines et chimiokines pro-inflammatoires (IL-6, TNF, KC, MCP-1) et du recrutement des leucocytes au site d'infection. Ces observations suggèrent un rôle de la cochlina et/ou de son fragment LCCL dans la réponse immunitaire aux infections. Cependant, le mécanisme au travers duquel la cochlina et/ou son domaine circulant interagissent avec le système immunitaire n'est, pour le moment pas connu. L'objectif de ce travail de thèse était de caractériser les partenaires cellulaires — immunitaires ou non — du domaine LCCL de la cochlina, de définir les conséquences

fonctionnelles de cette interaction pour la cellule cible et d'identifier le/les récepteur(s) impliqué(s). Afin de tester cette hypothèse, nous avons produit et purifié une forme recombinante du domaine LCCL de la cochlina murine étiquetée avec 6 histidines. Par des tests de recrutement en cytométrie en flux, nous avons démontré la fixation exclusive du domaine LCCL de la cochlina aux cellules apoptotiques et nécrotiques. Ce tropisme cellulaire est indépendant du type cellulaire (immunitaire ou non) et de l'espèce (humaine ou murine). Grâce à deux modèles complémentaires *in vitro* et *in vivo*, nous avons observé une augmentation de l'efferocytose des corps apoptotiques par les macrophages en présence de LCCL recombinant. Ces données sont confirmées *in vivo* puisque l'efferocytose des phagocytes péritonéaux (dont les macrophages) est réduite chez des souris Coch^{-/-} par rapport aux souris sauvages. Enfin, au travers de travaux préliminaires, nous avons cherché à identifier le/les récepteur(s) impliqué(s) dans l'interaction entre le fragment LCCL et les corps apoptotiques. Nous avons mis au point des expériences de purification (pull-down) afin de cribler les cibles potentielles par spectrométrie de masse. Grâce à des expériences plus ciblées, nous avons observé un rôle partiel des glycosaminoglycanes dans cette liaison. En résumé, nos travaux confirment le domaine soluble LCCL de la cochlina comme un nouvel acteur de la réponse inflammatoire, capable de se lier aux cellules apoptotiques et nécrotiques et de faciliter leur efferocytose. En renforçant la clairance des cellules apoptotiques et nécrotiques, il participerait ainsi à la résolution de l'inflammation et au maintien de l'homéostasie tissulaire. Ces travaux positionnent le domaine LCCL de la cochlina comme un immunomodulateur endogène d'intérêt. L'étude approfondie et la compréhension fine de son mécanisme d'action permettra d'évaluer son potentiel en tant que candidat thérapeutique innovant, à l'interface entre inflammation, résolution et homéostasie.