

Avis de Soutenance

Madame Clara HENNOT

Biochimie

Soutiendra publiquement ses travaux de thèse intitulés

Caractérisation des voies métaboliques des stérols chez le parasite Leishmania au cours de son infection et sa différenciation dans le macrophage

dirigés par Madame Samira AZZOUZ MAACHE

Soutenance prévue le **vendredi 19 décembre 2025** à 9h30

Lieu : Université Lyon 1 (bâtiment principal salle des thèses) 8 Avenue Rockefeller 69008 Lyon

Salle :

Composition du jury proposé

Mme Samira AZZOUZ MAACHE	Université Lyon 1	Directrice de thèse
M. Sébastien POMEL	Université Paris-Saclay	Rapporteur
Mme Céline COSTAZ	INSA Lyon	Co-encadrante de thèse
M. Fabien ALPY	INSERM Strasbourg	Rapporteur
Mme Stéphanie BRIANCON	Université Lyon 1	Examinatrice
M. Marc POIROT	INSERM Toulouse	Examineur
Mme Isabelle DELTON	INSA Lyon	Invitée

Mots-clés : Parasites, Macrophages, Stérols,

Résumé :

Le parasite protozoaire *Leishmania*, appartenant à la famille des Trypanosomatidae, est responsable de la leishmaniose, une maladie tropicale négligée endémique dans plus de 90 pays des régions tropicales d'Amérique latine, d'Asie du Sud-Est, d'Afrique et de Méditerranée. Le parasite *Leishmania* est transmis aux mammifères par la piqûre d'un insecte vecteur, le phlébotome, et est responsable de formes cutanées, viscérales ou cutanéomuqueuses de leishmaniose selon la souche de parasite infectante. Les traitements actuels ne sont pas tous efficaces, présentent des résistances, des effets secondaires lourds et sont difficiles à administrer dans la plupart des pays endémiques. Il est donc urgent de développer de nouveaux traitements et par conséquent de mieux comprendre les interactions hôtes-parasites. Le promastigote, une forme extra-cellulaire du parasite retrouvée chez l'insecte vecteur, est transmis aux mammifères par la piqûre du phlébotome, puis est phagocyté par les macrophages au sein desquels se forme la vacuole parasitophore (VP). Le promastigote se différencie alors en amastigote au sein de cette VP qui constitue une niche cellulaire dans laquelle le parasite récupère tous les éléments nécessaires à sa différenciation et sa multiplication, tels que des acides aminés, des vitamines, des glucides, des protéines ou des lipides. Parmi les lipides, les stérols représentent une ressource essentielle pour le parasite. En effet, le parasite n'est pas capable de synthétiser le cholestérol qu'il récupère chez le macrophage, un lipide essentiel pour sa différenciation. L'objectif de cette thèse est de décrypter les voies métaboliques lipidiques, en

particulier les voies métaboliques des stérols, lors de l'interaction entre le parasite *Leishmania* et son hôte cellulaire le macrophage. Ces travaux de thèse se sont concentrés sur deux lipides impliqués dans le métabolisme des stérols, afin d'évaluer leur rôle dans l'infection des macrophages par *Leishmania*. Pour cela, nous avons utilisé un modèle d'infection in-vitro avec la lignée cellulaire J774A.1 de macrophages murins infectés par la souche cutanée MON24 de *Leishmania infantum*. Une première étude s'est concentrée sur le rôle du Bis(monoacylglycerol)phosphate (BMP), un phospholipide impliqué dans le transport intracellulaire du cholestérol. Nous avons identifié le rôle du BMP dans la vacuole parasitophore, en particulier son rôle dans le trafic du cholestérol, l'infectivité du parasite et sa multiplication intracellulaire. Une seconde étude s'est concentrée sur le 27-hydroxycholestérol (27-OHC), un oxystérol issu de l'hydroxylation du cholestérol. Les oxystérols exercent des rôles importants notamment dans la régulation du métabolisme du cholestérol, l'inflammation, et possèdent également des propriétés antivirales. Nous avons pour la première fois identifié le rôle antiparasitaire du 27-OHC. Les résultats de ces deux études identifient donc le BMP et les oxystérols comme des biomarqueurs essentiels de l'infection par *Leishmania*, et confirment que le ciblage des voies métaboliques des stérols est essentiel à la compréhension des interactions hôtes-parasites.