

DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **30 mai 2024**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Monsieur KERN Nicolas**

Titre de la thèse : « *Etude du métabolisme des cellules Natural Killer CD56Dim humaines en conditions basales* »



Résumé

Les cellules Natural Killer (NK) au repos ont des fonctions effectrices immédiates lorsqu'elles reconnaissent des cellules transformées ou infectées. Les nutriments environnementaux impliqués et la façon dont ils soutiennent ces fonctions sont inconnus. Nous avons découvert un câblage métabolique spécifique des cellules NK, basé sur l'utilisation du pyruvate extracellulaire. Cette source de carbone est nécessaire pour maintenir les fonctions effectrices, la transduction du signal et la viabilité cellulaire. D'un point de vue mécanique, le pyruvate exogène est unique dans sa capacité à soutenir à la fois la glycolyse et la respiration mitochondriale. Les études métabolomiques montrent que les carbones dérivés du glucose alimentent les voies anaboliques adjacentes, empêchant la génération de pyruvate endogène. Par conséquent, les cellules NK importent du pyruvate extracellulaire qui est réduit en lactate pour régénérer le NAD⁺ glycolytique et oxydé dans le cycle TCA pour produire de l'ATP. Cette configuration métabolique permet la production de sérine par l'intermédiaire de la PHGDH, une voie nécessaire à une prolifération optimale et à des fonctions effectrices en cas de stimulation par des cytokines. De plus, des concentrations supra-physiologiques de pyruvate augmentent les fonctions effectrices des cellules NK de manière dose-dépendante. Dans l'ensemble, cette étude met en évidence le rôle unique du pyruvate dans la biologie des cellules NK, une connaissance qui pourrait être exploitée pour renforcer le potentiel des cellules NK dans des contextes thérapeutiques.