

DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **17 décembre 2024**

Nom de famille et prénom de l'auteur. e : **Madame Daphné LAUBRETON**

Titre de la thèse : Caractérisation de deux sous-types de lymphocytes T CD8 innées exprimant les Ly49

Résumé



Les lymphocytes T (LT) CD8 sont des acteurs essentiels des réponses immunitaires anti-infectieuses et antitumorales. Lors d'une réponse primaire, ces cellules ont la capacité de se différencier en cellules mémoires, qui grâce à leurs fonctions effectrices renforcées, assurent la protection de l'hôte sur le long terme. Cependant, certaines populations de LT CD8 dites « innées » ont acquis des caractéristiques associées aux cellules mémoires et ce, indépendamment de toute exposition à un antigène. Parmi les LT CD8 mémoires innés, on distingue chez la souris, les LT CD8 Ly49+, caractérisés par l'expression des récepteurs inhibiteurs Ly49A, Ly49F et Ly49G2. Les LT CD8 Ly49+ jouent un rôle important dans le contrôle des réponses auto-immunes via le contrôle des lymphocytes CD4 folliculaires. Ces cellules interviennent également dans les réponses antivirales bien que leur rôle dans ce contexte ne soit pas encore bien défini. Chez l'homme, les LT CD8+ KIR+ présentent des fonctions similaires au LT CD8 Ly49+ murins. Dans cette étude, nous avons réalisé une caractérisation fine des LT CD8 Ly49+ et avons identifié, sur la base de l'expression de la chaîne β du corécepteur CD8, deux sous-populations de LT CD8 Ly49+ exprimant un récepteur de type CD8 $\alpha\alpha$ ou CD8 $\alpha\beta$. Nous avons comparé le phénotype de ces sous-types et avons montré que malgré quelques différences, les LT CD8 Ly49+ de type CD8 $\alpha\alpha$ ou CD8 $\alpha\beta$ ont une signature transcriptomique extrêmement proche. De plus, nous avons montré que les LT CD8 KIR+, qui constituent les homologues humains des LT CD8 Ly49+ comprennent également des cellules de type CD8 $\alpha\alpha$ ou CD8 $\alpha\beta$. Nous sommes intéressés à l'origine de ces cellules et avons montré qu'elles dérivent d'un précurseur thymique CD8 simple positif à phénotype mémoire et exprimant le facteur de transcription EOMES. Nos données suggèrent que ces cellules pourraient suivre un mode de différenciation de type agoniste. Enfin, nous avons étudié le rôle de ces cellules dans un contexte d'infection virale. Bien que les LT CD8 Ly49+ de type CD8 $\alpha\alpha$ ou CD8 $\alpha\beta$ soient tous deux capables de proliférer en réponse à l'infection, nous avons montré que seule une faible fraction des LT CD8 Ly49+ de type CD8 $\alpha\beta$ est capable de médier une réponse effectrice classique spécifique de l'antigène. Nos données indiquent que la réponse des LT CD8 Ly49+ est principalement médiée par l'environnement inflammatoire et plus particulièrement par les cytokines IL-12 et IL-18. En conclusion, l'ensemble de nos données contribue à une meilleure compréhension de l'origine et de la fonction des LT CD8 Ly49+.

Mots-clés : Lymphocytes T CD8,Récepteurs Ly49,immunorégulation,Infection virale,Développement Thymique