

DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **19 septembre 2025**

Nom de famille et prénom de l'auteur. e : **Monsieur** Louis PICQ

Titre de la thèse : Métabolisme des cellules NK en état homéostatique et en environnement tumorale

Résumé



L'activation des cellules immunitaires est étroitement liée à une reprogrammation métabolique. Cependant, la manière dont certains nutriments spécifiques soutiennent les fonctions effectrices immunitaires au-delà de leur rôle bioénergétique, ainsi que les mécanismes par lesquels leur disponibilité est perçue, restent encore partiellement élucidés. Dans cette étude, nous mettons en évidence un rôle non redondant du glucose chez les cellules Natural Killer (NK) murines. Le glucose ne se contente pas d'alimenter la phosphorylation oxydative mitochondriale (OxPhos), mais active également des voies anaboliques clés, essentielles aux réponses effectrices et à la prolifération. Nous démontrons que le glucose alimente à la fois la voie des pentoses phosphates (PPP) et la voie de biosynthèse des hexosamines (HBP), toutes deux requises pour la production de cytokines, la dégranulation et la prolifération. Fait notable, la HBP intègre plusieurs apports métaboliques — dont le glucose, la glutamine, l'acétyl-CoA et le ribose — pour produire l'UDP-GlcNAc, le substrat nécessaire à l'O-GlcNAcylation. Cette modification post-traductionnelle apparaît comme un mécanisme critique de détection des nutriments, indispensable à une activation optimale des cellules NK. Sur le plan mécanistique, l'O-GlcNAcylation régule l'activité de mTORC1, établissant un lien direct entre la disponibilité en nutriments et ce point de contrôle métabolique central. Dans un modèle tumoral de dysfonction des cellules NK, l'O-GlcNAcylation est progressivement altérée, accompagnant la perte des fonctions effectrices. De manière importante, la stimulation par l'IL-15 permet de restaurer à la fois l'O-GlcNAcylation et l'activité des cellules NK. Ensemble, ces résultats révèlent un rôle jusque-là méconnu du glucose dans le soutien des fonctions des cellules NK et positionnent l'O-GlcNAcylation comme un intégrateur clé de la détection des nutriments et de l'immunité antitumorale.

Mots-clés : Immunologie, Métabolisme, Cancérologie