

HABILITATION A DIRIGER DES RECHERCHES

Date de la soutenance : **06 novembre 2025**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Madame KOENIG Alice**

Titre des travaux : « *Rôle des lymphocytes NK dans le rejet chronique, les infections à CMV et les tumeurs : de la compréhension mécanistique aux applications cliniques* »



Résumé

La transplantation d'organes demeure le traitement de choix de l'insuffisance terminale d'organe. Si les progrès thérapeutiques, notamment les immunosuppresseurs, ont permis d'améliorer significativement la survie des greffons à court terme en réduisant les rejets précoces, la survie à long terme reste limitée. Le rejet chronique du greffon, marqué par des lésions vasculaires, demeure un problème majeur. Souvent associées à la présence d'anticorps dirigés contre le donneur (DSA), ces lésions peuvent toutefois survenir en leur absence, suggérant l'implication d'autres mécanismes immunologiques.

Un premier axe de mes travaux a permis de démontrer le rôle déterminant des lymphocytes NK dans le rejet vasculaire chronique. J'ai identifié une nouvelle entité de rejet initiée par la reconnaissance du « missing self », indépendante des anticorps (Koenig et al., *Nat Commun* 2019). J'ai également montré que ce mode d'activation des NK pouvait agir en synergie avec l'activation des NK par l'ADCC induite par les DSA via le récepteur FcγR3A (Koenig et al., *JASN* 2021). Nous avons aussi mis en évidence l'impact du polymorphisme FcγR3A sur le pronostic des patients présentant un rejet humoral (bourse CSL Behring 2020). À l'avenir, je souhaite développer des biomarqueurs mécanistiques relatifs aux NK afin de mieux stratifier le risque de perte de greffon et d'adapter les traitements. Sur le plan thérapeutique, mes travaux ont identifié le rôle central des voies mTOR (Koenig et al., *Nat Commun* 2019) et IRE1α-XBP1 (ANR ROCKI, 2021–2025) dans l'activation des NK, ouvrant de nouvelles perspectives de ciblage. Ces résultats ont nourri le projet clinique STARR, visant à tester les inhibiteurs de mTOR dans une étude pilote (HCL Jeune Chercheur 2017, NCT03955172), ainsi qu'un projet préclinique destiné à tester les inhibiteurs de la voie IRE1α-XBP1 dans un modèle murin *in vivo* (bourse SFNDT 2025).

Un deuxième axe porte sur l'infection à cytomégalo virus (CMV), principale cause d'infection post-greffe. Je participe au projet européen HORUS (Horizon Europe, 2022–2027), dédié aux interactions hôte-CMV et coordonné par le Pr Kaminski de l'Université de Bordeaux. J'y suis notamment en charge du développement d'un modèle murin *in vivo* d'infection, qui permettra d'étudier plus précisément le rôle des NK dans la réponse anti-CMV après transplantation d'organes. Plus récemment, j'ai obtenu un financement ANR PRC DGOS (2025) pour le projet ISIS-TREAT, toujours en partenariat avec le Pr Kaminski, visant à développer une thérapie cellulaire innovante pour traiter les infections à CMV réfractaires. Dans ce cadre, je mènerai l'évaluation de cette approche thérapeutique dans un modèle

de souris humanisées, développé en collaboration avec le Pr Bolze en gynécologie. Ces travaux ouvrent des perspectives translationnelles fortes en infectiologie post-transplantation.

Enfin, un troisième axe explore l'implication des NK dans la réponse aux immunothérapies des tumeurs trophoblastiques gestationnelles, tumeurs semi-allogéniques présentant des similarités avec les cancers post-transplantation. Dans la continuité de l'essai TROPHIMMUN (phase II, avelumab) mené par le Pr Bolze, nous avons conduit un projet translationnel montrant que l'efficacité de cet anticorps monoclonal anti-PD-L1 reposait en partie sur l'ADCC NK-dépendante et était modulée par le polymorphisme du Fc γ R3A (Msika et al., *AJOG* 2024 & 2025). Ce polymorphisme apparaît ainsi comme un biomarqueur prédictif pertinent et ces travaux ouvre la voie à des combinaisons innovantes visant à restaurer et amplifier l'activité NK pour le traitement de ces tumeurs.

Ainsi, mes recherches s'articulent autour de trois axes complémentaires – rejet chronique, infection virale et immuno-oncologie – liés par un fil conducteur commun : le rôle des lymphocytes NK comme régulateurs clés de l'immunité dans des contextes pathologiques variés. Elles ouvrent des perspectives translationnelles majeures, allant de la mise au point de biomarqueurs pronostiques à l'exploration de nouvelles stratégies thérapeutiques ciblant ou exploitant les NK, avec pour finalité d'améliorer la survie des greffons et l'efficacité des traitements en transplantation comme en oncologie.