

Avis de Soutenance

Madame Mathilde CHAMBON

Aspects moléculaires et cellulaires de la biologie

Soutiendra publiquement ses travaux de thèse intitulés

Evaluation du rôle de la voie IRE1a-XBP1 des cellules Natural Killer au cours du rejet vasculaire chronique d'organes solides

dirigés par Madame Alice KOENIG

Soutenance prévue le **vendredi 12 décembre 2025** à 10h00

Lieu : salle G1 ISFA 50 avenue Tony Garnier 69007 Lyon

Composition du jury proposé

Mme Alice KOENIG	Université Claude Bernard Lyon 1	Directrice de thèse
Mme Sophie BROUARD	CNRS Nantes	Rapporteuse
Mme Katia GAGNE	EFS Nantes	Rapporteuse
M. Nicolas PALLET	Université Paris Cité	Examineur
M. Thomas JOUVE	Université Grenoble Alpes	Examineur
M. Olivier THAUNAT	Université Claude Bernard Lyon 1	Examineur

Mots-clés : Immunologie, NK, Transplantation, Rejet, Voie de signalisation, XBP1s

Résumé :

Le rejet vasculaire chronique (RVC) constitue la principale cause de perte de greffon après transplantation d'organe. Les cellules Natural Killer (NK) y jouent un rôle clé en s'activant par deux mécanismes : le missing-self (MS), correspondant à la reconnaissance de l'absence de molécules HLA de classe I du soi, et la cytotoxicité dépendante des anticorps (antibody-dependent cellular cytotoxicity, ADCC) en présence d'anticorps anti-donneur (DSA). L'activation des NK repose sur une étape préalable de priming, généralement induite par des cytokines telles que l'interleukine-15 (IL-15). Des travaux récents ont montré que l'IL-15 active la voie IRE1a-XBP1 dans les NK, voie impliquée dans la régulation de leur survie et de leurs fonctions effectrices. L'objectif de cette étude était d'évaluer le rôle de la voie IRE1a-XBP1 dans le priming et l'activation des NK au cours du RVC, et de déterminer si elle pourrait constituer une cible thérapeutique prometteuse pour prévenir ce rejet. Pour cela, nous avons développé un modèle de co-culture entre des NK humains et des cellules endothéliales primaires. L'activation des NK a été analysée par cytométrie en flux, tandis que la lyse des cellules endothéliales a été évaluée par vidéomicroscopie en temps réel. Nos résultats montrent que la stimulation des NK par l'IL-15 est indispensable à leur activation via les mécanismes MS et/ou ADCC et leur permet d'exercer leur cytotoxicité à l'égard des cellules endothéliales. Sur le plan moléculaire, l'IL-15 induit une stabilisation post-transcriptionnelle de la protéine XBP1s et sa translocation nucléaire, entraînant l'expression de gènes de la réponse au stress du réticulum endoplasmique (UPR) ainsi que de gènes effecteurs tels que IFNG et GZMB. Une analyse transcriptomique sur cellule unique de biopsies de greffons de patients atteints de RVC avec

DSA confirme cette signature : les NK infiltrant les greffons présentent une activation conjointe des voies du priming et de l'UPR, associée à une forte expression de XBP1s. Enfin, l'utilisation d'inhibiteurs pharmacologiques d'IRE1 α , administrés avant ou après le priming, a atténué in vitro la réponse cytotoxique des NK de manière dose-dépendante, limitant la lyse des cellules endothéliales dans les contextes MS, ADCC ou combinés. Ensemble, ces résultats identifient la voie IRE1 α -XBP1 comme un régulateur central du priming et de l'activation des cellules NK, et une cible thérapeutique prometteuse pour réduire le rejet vasculaire chronique médié par les NK.