



UNIL | Université de Lausanne

Faculté de biologie  
et de médecine

## Soutenance de thèse

### **Madame Tytti HEINONEN**

Titulaire d'un Master en sciences moléculaires du vivant de l'Université de Lausanne

Soutiendra en vue de l'obtention du grade de  
**Doctorat ès sciences de la vie (PhD)**  
de l'Université de Lausanne

sa thèse intitulée :

### **Modulation de la réponse immunitaire innée et des défenses de l'hôte par le propionate, les sirtuines (SIRT 2, 3 et 5) et le « training »**

**Directeur de thèse :**  
Monsieur le Professeur Thierry Roger

Cette soutenance aura lieu le

**Vendredi 27 septembre 2019 à 17h00**

Salle B301, CLE, Ch. des Boveresses 155, 1066 Epalinges

L'entrée est publique

Prof. Niko GELDNER  
Directeur de l'École Doctorale

13.09.2019

# MODULATION DE LA RÉPONSE IMMUNITAIRE INNÉE ET DES DÉFENSES DE L'HÔTE PAR LE PROPIONATE, LES SIRTUINES (SIRT 2, 3 ET 5) ET LE « TRAINING »

Tytti Heinonen, Département de Médecine, Service des Maladies Infectieuses

Le système immunitaire regroupe des barrières physiques (par exemple notre peau), des composés humoraux (les anticorps) et des cellules immunitaires (les globules blancs). Ces éléments protègent notre organisme face aux microbes. Les cellules immunitaires expriment des récepteurs reconnaissant les microbes, ce qui les active afin de mettre en place des mécanismes de défense. Les cellules immunitaires dites « innées » reconnaissent un large éventail de microbes. Au contraire, les cellules immunitaires dites « adaptives », connues comme étant les lymphocytes, reconnaissent des structures spécifiques à chaque microbe et génèrent des cellules mémoires, notamment lors de la vaccination, permettant une réponse rapide et efficace en cas de réexposition au même microbe.

Des études récentes ont montré que les cellules immunitaires innées peuvent aussi moduler leur réactivité selon les signaux qu'elles reçoivent de microbes ou d'autres cellule, augmentant ainsi leur réponse face à un agent infectieux. Ce phénomène est appelé « training », comme un apprentissage des cellules immunitaires innées à éliminer les microbes extrêmement rapidement.

Dans ce travail, nous avons étudié différents mécanismes modulant la réponse des cellules immunitaires innées et permettant leur apprentissage. Dans un premier temps, nous nous sommes focalisés sur une famille d'enzymes appelées les déacétylases d'histone (HDACs) et qui est composée de 11 HDACs (HDAC1-11) et de 7 sirtuines (SIRT1-7). Ces enzymes modifient d'autres protéines et régulent différents processus cellulaires. Nous avons montré que la répression d'HDAC1-11 avec un inhibiteur naturel produit par les bactéries de l'intestin (*i.e.* le propionate) ou l'absence de sirtuines chez des souris modifiées génétiquement influençait marginalement la fonction des cellules immunitaires et la survie des souris dans des modèles d'infections. Cependant, les souris chez lesquelles nous avons inactivé deux sirtuines (SIRT2/3 ou SIRT3/5) avaient une réponse immunitaire augmentée. Globalement, nos résultats suggèrent que les sirtuines peuvent avoir des activités complémentaires et que des médicaments ciblant plusieurs sirtuines, qui sont actuellement en essai clinique, pourraient induire des effets non anticipés lors de l'étude d'une seule sirtuine.

Par la suite, nous nous sommes concentrés sur les mécanismes d'apprentissage des cellules immunitaires innées. Nous avons montré que l'injection d'un composé de la paroi des champignons à des souris induit le training, ce qui les protégeait contre un grand nombre d'infections telles que la septicémie, la péritonite, la pneumonie et la gastro-entérite, et ceci pour une longue période. Ce traitement augmentait le nombre de cellules immunitaires innées dans le sang et augmentait la réactivité de ces cellules face à des microbes pathogènes.

Dans l'ensemble, ce travail démontre que les sirtuines peuvent, sous certaines conditions, moduler la réponse immunitaire innée et que le training affecte tant le nombre que la fonctionnalité des cellules immunitaires innées. Ainsi, nous avons identifié des cibles attractives pour le développement de nouveaux médicaments visant à traiter les infections et les maladies inflammatoires chroniques.