



UNIL | Université de Lausanne

Faculté de biologie
et de médecine

Soutenance de thèse

Madame Tiia Snäkä

Maîtrise universitaire ès Sciences en sciences moléculaires du vivant
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 :

**Contrôle différentiel de l'inflammation
et du métabolisme par le récepteur mitochondrial XI
de type Nod (NLRXI) selon le sexe**

Directeur·trice de thèse :
Monsieur le Professeur
Nicolas Fasel

Cette soutenance aura lieu

**Mardi 31 mai 2022
à 16h00**

Salle B301, Bâtiment CLE, ch. des Boveresses 155, 1066 Epalinges

L'entrée est publique

Prof. Niko GELDNER
Directeur de l'École Doctorale

17.05.22

Contrôle différentiel de l'inflammation et du métabolisme par le récepteur mitochondrial X1 de type Nod (NLRX1) selon le sexe

Thèse de doctorat de Tiia Snäkä, Département de biochimie, Université de Lausanne

Pour lutter contre les infections, notre système immunitaire est équipé de cellules spécialisées, les cellules immunitaires. Ces cellules sont capables de reconnaître les pathogènes avec des récepteurs spécifiques et ainsi d'activer une réponse inflammatoire afin d'éliminer l'envahisseur. L'inflammation joue en fait un rôle crucial dans cette réponse de défense, mais si elle n'est pas contrôlée, elle peut entraîner la destruction de nos tissus. L'un des principaux acteurs de notre défense sont les macrophages. Lors d'une infection, ces cellules peuvent internaliser ou « manger » les pathogènes. Le type de réponse inflammatoire est influencé par le type de pathogène, mais aussi par des facteurs liés à l'humain, dont le sexe. En effet, en général les femmes développent une réponse immunitaire plus forte que les hommes et sont donc plus résistantes aux infections. Plusieurs facteurs peuvent expliquer ceci. Parmi eux, les hormones sexuelles peuvent affecter la puissance de notre réponse immunitaire et l'efficacité de nos cellules immunitaires. Par exemple, l'hormone féminine œstradiol peut aider à éviter une inflammation trop forte afin de favoriser le processus de guérison. De plus, pour fonctionner correctement, les macrophages ont besoin d'énergie fournie par les mitochondries, les centrales électriques de la cellule. Les mitochondries sont donc des acteurs clés dans le développement d'une réponse immunitaire correcte. Curieusement, les hormones sexuelles peuvent affecter la production d'énergie par les mitochondries. Par conséquent, notre réponse immunitaire, les mitochondries et le sexe sont étroitement liés. Dans cette étude, nous avons examiné le rôle d'un récepteur de la mitochondrie appelé NLRX1 dans un modèle de leishmaniose de type mucocutanée. La leishmaniose est une maladie tropicale de la peau causée par un parasite appelé *Leishmania*. Bien que les lésions guérissent généralement d'elles-mêmes, dans près de 10% des cas, la maladie évolue vers une forme plus sévère, hautement inflammatoire affectant non seulement la peau (« cutané ») mais aussi les muqueuses (« muco ») d'où l'appellation « mucocutanée ». Dans cette étude, nous avons utilisé la souris comme modèle de la leishmaniose mucocutanée. Nous avons montré que NLRX1 permet d'éviter une inflammation excessive lors d'une infection à *Leishmania* mais uniquement chez les souris femelles. Les analyses cellulaires ont révélé que dans les macrophages femelles, NLRX1 empêche une production trop élevée de médiateurs inflammatoires et permet de contrôler la production d'énergie par la mitochondrie, alors que dans les cellules mâles NLRX1 ne semblait avoir aucun effet. De plus, l'analyse génétique des macrophages femelles déficientes en NLRX1 a révélé une altération des hormones sexuelles et une "masculinisation" des cellules femelles ce qui pourrait les rendre plus vulnérable à l'infection. Ainsi, nos résultats suggèrent que NLRX1 prévient une inflammation incontrôlée spécifiquement chez les femelles et pourrait donc contribuer aux différences observées entre les sexes dans les maladies infectieuses et dans le futur aider au développement de médicaments et de thérapies spécifiques au sexe.