



UNIL | Université de Lausanne

Faculté de biologie
et de médecine

Soutenance de thèse

Monsieur Fabien Franco

Maîtrise universitaire ès Sciences en biologie médicale
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 :

La mitophagie induite par l'IL-15 protège de l'apoptose et de la ferroptose lors de la formation de cellules T CD8⁺ mémoires

Directeur·trice de thèse :

Monsieur le Professeur
Ping-Chih Ho

Cette soutenance aura lieu

**Mercredi 29 juin 2022
à 15h00**

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

L'entrée est publique

Prof. Niko GELDNER
Directeur de l'École Doctorale

15.06.22

Résumé au grand public: La mitophagie induite par l'IL-15 protège de l'apoptose et de la ferroptose lors de la formation de cellules T CD8⁺ mémoires

Fabien Franco^{1,2}, Alessio Bevilacqua^{1,2}, Lorène Rousseau^{1,2}, Fu-Ti Peng⁴, Ruey-Mei Wu⁴, Yu-Ming Chuang^{1,2}, Jhan-Jie Peng^{1,2}, Jaeoh Park^{1,2}, Kung-Chi Kao^{1,2}, Chun-Pu Lin³, Yi-Ru Yu^{1,2}, and Ping-Chih Ho^{1,2}

¹Department of Fundamental Oncology, University of Lausanne, Epalinges, Switzerland

²Ludwig Institute of Cancer Research Lausanne Branch, Epalinges, Switzerland

³Division of Molecular Oncology and Immunology, Oncode Institute, The Netherlands Cancer Institute, Amsterdam, The Netherlands.

⁴Neurology Department, National Taiwan University Hospital, Taipei, Taiwan

Lors d'une réaction immunitaire contre un virus, les cellules T CD8⁺ réagissent afin de combattre l'infection. Ces cellules sont capables de tuer les cellules du corps infectées par le virus afin d'éviter la propagation de ce dernier. Le métabolisme des cellules T CD8⁺ est régulé de manière dynamique lors de cette réponse. Au pic de la réponse, les cellules T effectrices utilisent la glycolyse aérobie pour leur prolifération ainsi que leur fonction. Lorsque le virus est détruit, la plupart des cellules meurent mais une petite partie se différencie en cellules mémoires. Ces cellules nous protègent en cas de ré-infection par le même virus. Les cellules T CD8⁺ mémoires utilisent le métabolisme oxydatif qui repose beaucoup sur l'activité métabolique des mitochondries, organelles responsables de la production d'énergie. Cependant, on ne connaît pas l'importance des mécanismes de contrôle qualité des mitochondries qui inclut la mitophagie. La mitophagie est une forme spéciale d'autophagie dégradant les mitochondries. Parkin, une protéine impliquée dans la mitophagie, est associée avec le développement de la maladie de Parkinson. Dans ce projet, nous avons trouvé que les patients parkinsoniens ont moins de cellules T CD8⁺ mémoires dans le sang. Chez la souris, la mitophagie est induite lors de la formation de cellules mémoires en réponse à la signalisation de l'IL-15, une cytokine très importante lors du développement des cellules T CD8⁺ mémoires. La délétion de protéines clés de la mitophagie tel que NIX ou Parkin induit la perte des cellules T CD8⁺ en différenciation. En effet, NIX et Parkin sont nécessaires pour assurer la survie des cellules T mémoires. La délétion de NIX induit une dysfonction métabolique qui est associée à la ferroptose, une forme de mort cellulaire induite par l'accumulation de lipides oxydés. En contraste, la délétion de Parkin n'induit pas de dysfonction métabolique. Au contraire, ces cellules subissent l'apoptose, la forme de mort cellulaire la plus courante. En conclusion, nous avons découvert que la mitophagie est nécessaire pour la formation de cellules mémoires et la délétion de Parkin ou NIX induit la mort cellulaire de ces cellules en différenciation. Ce mécanisme est potentiellement important pour les patients ayant la maladie de Parkinson. En effet, si ces patients ont plus de difficultés à former des cellules mémoires, ils risquent de rester vulnérables à la suite d'une vaccination. Cela suggère que la modulation de la mitophagie pourrait promouvoir la réponse immunitaire des cellules T CD8⁺.