

THESE DE DOCTORAT

NANTES UNIVERSITE

ECOLE DOCTORALE N° 605

Biologie-Santé

Spécialité : « *Immunologie* »

Par

« **Perla SALAMEH** »

« Analyse et compréhension des polymorphismes des gènes KIR et HLA et leurs impacts dans les réponses NK anti-leucémiques. Application en greffes de cellules souches hématopoïétiques haplo-identiques »

Thèse présentée et soutenue à « Nantes », le « 24 septembre 2025 »

Unité de recherche : Équipe 12 du Centre de Recherche en Immunologie et en Cancérologie de Nantes-Angers (CRCl²NA), INSERM UMR1307, CNRS UMR6075, Laboratoire de recherche de l'Établissement Français du Sang (EFS) Centre-Pays de la Loire, Nantes

Rapporteurs avant soutenance :

Dr. Stéphane Bühler Privat-Doctent, Faculté de Médecine, Université de Genève
Pr. Alice Aarnink PU-PH, CHRU de Nancy, Faculté de Médecine de Nancy

Composition du Jury :

Président :	Pr. Florent Malard	PU-PH, Sorbonne Université, Hôpital Saint Antoine, Paris
Directrice de thèse :	Dr. Katia Gagne	Directrice de recherche, EFS de Nantes
Co-directrice de thèse :	Dr. Christelle Retière	Directrice de recherche, EFS de Nantes

Titre: Analyse et compréhension des polymorphismes des gènes KIR et HLA et leurs impacts dans les réponses NK anti-leucémiques. Application en greffes de cellules souches hématopoïétiques haplo-identiques

Mots clés: Cellules Natural Killer (NK), Killer cell Immunoglobulin-like Receptor (KIR), HLA de classe I (HLA-I), Polymorphismes, Greffes de cellules souches hématopoïétiques haplo-identiques, Leucémies aiguës

Résumé : Les cellules Natural Killer (NK) jouent un rôle clé après greffes de cellules souches hématopoïétiques (CSH) haplo-identiques avec cyclophosphamide post-greffe (PTCy). Les interactions entre les récepteurs KIR (Killer cell Immunoglobulin-like Receptor) et leurs ligands HLA de classe I (HLA-I) modulent les fonctions des cellules NK, notamment leur rôle anti-leucémique (GvL). Cependant, les polymorphismes des gènes KIR, HLA-I classiques et non classiques sont peu étudiés en greffes haplo-PTCy. Sur le plan clinique, nos travaux évaluant les polymorphismes des gènes KIR et HLA-I sur le devenir des greffes haplo-PTCy révèlent une dichotomie de l'impact des haplotypes KIR des donneurs de CSH selon les pathologies. Ainsi, la présence d'un haplotype télomérique KIR A chez le donneur, incluant des allèles exprimés dont KIR3DL1, et l'absence du ligand

HLA-A3/A11 chez le receveur confèrent un effet protecteur chez les patients atteints de pathologies myéloïdes. Au contraire, la présence d'un haplotype télomérique KIR B chez le donneur, incluant des KIR activateurs et KIR2DL5, confère un effet protecteur chez les patients atteints de pathologies lymphoïdes. Certains allèles HLA-Ib semblent aussi impacter les résultats post-greffe. Sur le plan fondamental, nos données préliminaires obtenues chez des donneurs de sang HLA-C homozygotes, montrent que le polymorphisme HLA-C module l'expression des molécules correspondantes et la fonctionnalité des cellules NK KIR2DL+. En conclusion, la prise en compte des polymorphismes alléliques des gènes KIR et HLA-I peut optimiser la sélection des donneurs de CSH, pour renforcer l'effet GvL et améliorer les réponses NK, notamment en immunothérapies

Title: Analysis and understanding of KIR and HLA gene polymorphisms and their impact on anti-leukemic NK responses. Application in haplo-identical hematopoietic stem cell transplantations.

Keywords: Natural Killer cells (NK), Killer cell Immunoglobulin-like Receptor (KIR), HLA class I (HLA-I), polymorphisms, haplo-identical Hematopoietic Stem Cell Transplantation (hHSCT), Acute Leukemia

Abstract: Natural killer (NK) cells play a key role after haploidentical hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) with post-transplant cyclophosphamide (PTCy). Interactions between KIR (Killer cell Immunoglobulin-like Receptor) receptors and their ligands, HLA class I (HLA-I) molecules, modulate NK cell functions, particularly their anti-leukemic (GvL) role. However, polymorphisms of both KIR and classical and non-classical HLA-I genes have been little studied in haplo-PTCy. Clinically, our work evaluating KIR and HLA-I gene polymorphisms on the outcome of HSC donor KIR haplotypes depending on the pathology. Thus, the presence of a telomeric KIR A haplotype in the donor, including expressed alleles such as KIR3DL1, and the absence of the

HLA-A3/A11 ligand in the recipient confer a protective effect in patients with myeloid pathologies. Conversely, the presence of a telomeric KIR B haplotype in the donor, including activator KIRs and KIR2DL5, confers a protective effect in patients with lymphoid diseases. Certain HLA-Ib alleles also appear to impact post-transplant outcomes. Fundamentally, our preliminary data obtained from HLA-C homozygous blood donors show that HLA-C polymorphism modulates the expression of the corresponding molecules and the functionality of KIR2DL+ NK cells. In conclusion, taking into account the allelic polymorphisms of the KIR and HLA-I genes can optimize the selection of HSCT donors, thereby enhancing the GvL effect and improving NK responses, particularly in immunotherapies.