



UNIL | Université de Lausanne

Faculté de biologie  
et de médecine

Ecole Doctorale

## Soutenance de thèse

**Madame Christina BEGKA**

Titulaire d'une Maîtrise Universitaire en Biologie Médicale  
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 :

**ROLE OF TOLL-INTERACTING PROTEIN (TOLLIP)  
IN COLITIS-ASSOCIATED CANCER**

**Directeur de thèse :**

Monsieur le Docteur Michel MAILLARD

Cette soutenance aura lieu le

**vendredi 26 janvier 2018 à 17h00**

à l'Auditoire B301, CLE, ch. des Boveresses 155, 1066 Epalinges

L'entrée est publique

**Prof. Niko GELDNER**  
Directeur de l'Ecole Doctorale

12.01.2018

## ETUDE DU ROLE DE TOLLIP DANS LA PATHOGENESE DU CANCER COLORECTAL ASSOCIE A LA COLITE

Hristina BEGA, Service de Gastroentérologie et Hépatologie, CHUV

Les patients atteints d'une maladie inflammatoire de l'intestin (MII) souffrent d'une colite chronique récidivante et présentent un risque élevé de développer un cancer associé à la colite (CAC). Il s'agit d'un type de cancer colorectal agressif et complexe sur le plan étiologique. Un réglage fin de la première ligne de défense, appelé immunité innée est essentiel pour contrôler l'inflammation intestinale. Cette signalisation contient les récepteurs innés et les protéines régulatrices capables de promouvoir ou inhiber l'activation d'une réponse inflammatoire. La protéine « Toll-interacting protein » (Tollip), un régulateur intracellulaire inné aux propriétés anti-inflammatoires, protège les souris contre le développement d'une colite expérimentale. Le but de cette étude était d'investiguer le rôle de Tollip dans la cancérogenèse colorectale. Pour investiguer le rôle de Tollip j'ai utilisé les souris génétiquement modifiées qui portent une ablation de gène de Tollip (Tollip knock out-KO) et j'ai comparé l'incidence du cancer type CAC avec les souris qui expriment Tollip (Tollip wild type-WT). J'ai émis l'hypothèse qu'une augmentation de la sensibilité à la colite augmenterait l'incidence de CAC lors de l'ablation de Tollip. De manière surprenante, j'ai observé que les souris déficientes en Tollip étaient partiellement protégées de CAC avec une diminution en taille et en nombre de tumeurs par rapport aux WT. J'ai aussi observé que le taux d'apoptose ainsi que le taux de prolifération cellulaire au sein des tumeurs était réduit chez les souris déficientes en Tollip. Malgré la susceptibilité à la colite aiguë, dans le modèle CAC, les réponses inflammatoires étaient moins marquées chez les souris déficientes en Tollip que chez les WT. Dans cette étude j'ai aussi investigué l'impact de délétion de Tollip en flore intestinale. J'ai observé que la différence de susceptibilité au cancer n'était a priori pas due à des modifications de composition de la flore puisque l'étude comparative du microbiote intestinal avant et après induction du CAC n'a montré aucune différence notable entre les souris Tollip KO et WT. Par contre, j'ai constaté que l'ablation de Tollip avait un impact sur le profil d'expression de molécules de surface associées au recrutement des cellules combattantes, les lymphocytes T, aux sites inflammatoires. Remarquablement, cet effet était encore plus important en cas de cancer associé à la colite et se manifestait par une diminution importante du nombre de cellules combattantes de type CD3<sup>+</sup> infiltrant la tumeur. Ce déficit en recrutement de lymphocytes T était particulièrement visible au sein des cellules T régulatrices type CD4<sup>+</sup> Foxp3<sup>+</sup>. Ce type de cellules T possède des propriétés suppressives qui empêche les réponses anti-tumorales. De manière importante, je n'ai pas observé de déficit de différenciation puisque ces anomalies n'étaient visibles que dans les tumeurs et non dans les organes lymphoïdes périphériques. Finalement, j'ai étudié si les données que j'avais obtenues chez la souris correspondaient à une différence d'expression de Tollip au sein de polypes sporadiques et de lésions dysplasiques de patients. Ceci était bien le cas puisque j'ai détecté une expression élevée de *Tollip* au sein de biopsies de patients atteints de CAC par rapport à des sujets souffrant de colite ulcéreuse ou de maladie de Crohn. Par contre, l'expression était diminuée dans les lésions de cancer colorectal sporadique par rapport à la muqueuse normale avoisinante. En conclusion, j'ai démontré que Tollip joue un rôle clé dans la régulation du recrutement lymphocytaire dans l'intestin. Ces anomalies ont des implications importantes pour la pathogenèse du cancer associé à la colite chez la souris et l'homme. Cette étude suggère que Tollip puisse être une nouvelle cible contre la carcinogenèse associée à la colite.