



UNIL | Université de Lausanne

Faculté de biologie
et de médecine

Soutenance de thèse

Madame Bérengère SALOMÉ

Titulaire d'un Master de recherche en immunologie de l'Université de Paris Descartes (Paris V) et d'un Doctorat en pharmacie de l'Université de Nantes, France

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

sa thèse intitulée :

Cellules lymphoïdes innées et immunité anti-tumorale

Directeur de thèse :

Monsieur le Professeur Pedro ROMERO

Cette soutenance aura lieu le

Vendredi 29 juin 2018 à 13h00

Salle 301, CLE, ch. des Boveresses 155, 1066 Epalinges

L'entrée est publique

Prof. Niko GELDNER
Directeur de l'École Doctorale

Cellules Lymphoïdes innées et immunité anti-tumorale,

Bérengère Salomé

Département d'Oncologie Fondamentale, UNIL

Le système immunitaire défend l'organisme contre les agents pathogènes mais participe également à la reconnaissance des cellules tumorales et ainsi à leur destruction. Ce système est divisé en immunité innée, qui répond rapidement à de nombreux stimuli, et immunité adaptative, qui se met en place plus tardivement et de façon spécifique. Les cellules Natural Killer (NK) et les granulocytes relèvent par exemple de l'immunité innée; les lymphocytes B et T sont du domaine de l'immunité adaptative. Une nouvelle famille de cellules innées a récemment été découverte, les cellules lymphoïdes innées (ILC). Les ILCs présentent à leur surface de manière constitutive le marqueur CD127 ; elles se répartissent en trois sous-groupes qui reflète la classification des lymphocytes T CD4 auxiliaires. Leur nomenclature est basée sur leur capacité à sécréter des cytokines, des médiateurs solubles qui influencent la réponse immune. Les ILCs sont dépourvues de potentiel cytotoxique tandis que les cellules NKs sont capables d'induire la lyse de cellules tumorales selon la balance entre les signaux activateurs et inhibiteurs qu'elles reçoivent. Étant donné leur récente découverte, les informations à propos des ILCs sont encore limitées encore, en particulier chez les donneurs sains et les patients.

Par conséquent, dans une première partie, nous avons caractérisé en profondeur la fréquence et le phénotype des ILCs dans le sang périphérique de donneurs sains. Nous avons observé que ces cellules sont également présentes dans de nombreux tissus sains. L'analyse spécifique des ILCs chez des patients atteints de tumeurs solides nous a ensuite démontré que leur proportions, leur phénotype et leur production de cytokines diffèrent par rapport aux donneurs sains, et ce en fonction du sous-groupe d'ILC et du type de cancer.

Cette première partie de résultats nous a également permis de constater l'existence d'un sous-groupe d'ILC au phénotype suivant : CD127⁺ c-KIT⁻ CRTH2⁻ CD56⁺ CD16⁻, qui n'a pas encore été mis en évidence dans les études publiées jusqu'à présent. Dans la seconde partie, nous nous sommes donc concentrés sur l'étude de ces cellules. Celles-ci sont en particulier bien distinctes des sous-groupes conventionnels d'ILCs et de cellules NKs, par leur profil extracellulaire, leur métabolisme et leur transcriptome. Nous les avons nommées « ILC-killer » (« ILC-k ») en raison de leur fort potentiel cytotoxique. De façon comparable aux cellules NKs, les ILC-k peuvent induire la lyse de cellules tumorales. Cette cytotoxicité est également modulée par des signaux inhibiteurs et activateurs (en particulier NKp30, NKp80, TRAIL). Contrairement aux cellules NKs cytotoxiques conventionnelles, les ILC-k n'expriment pas les récepteurs KIRs et ne sont donc pas régulées par les molécules du HLA-A,B,C.

Chez les patients atteints de leucémie aigüe myéloïde, l'analyse des ILC-k aussi bien lors de leur diagnostic qu'à leur rémission nous a permis de démontrer que le profil cytotoxique de ces cellules est inhibé par la tumeur. Nos résultats suggèrent que les ILCs et, en particulier, les ILC-k, pourraient représenter de nouvelles cibles pour les thérapies anti-tumorales afin d'améliorer le pronostic des patients.