



UNIL | Université de Lausanne

Faculté de biologie
et de médecine

Soutenance de thèse

Madame Charlène NIOGRET

Titulaire d'un Master de l'Université de Lyon, 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 :

**On the role of the tyrosine phosphatase
Shp-2 and the transcription factor Myc in
innate and adaptive cytotoxic responses**

Directrice de thèse :

Madame la Professeure Greta GUARDA

Cette soutenance aura lieu le

Vendredi 2 novembre 2018 à 16h00

Salle B301, ch. des Boveresses 155, 1066 Epalinges

L'entrée est publique

Prof. Niko GELDNER
Directeur de l'École Doctorale

Titre de la thèse: Étude du rôle de la tyrosine phosphatase Shp-2 et du facteur de transcription Myc dans les réponses cytotoxiques innées et adaptatives

Charlène Niogret, Grp.Guarda, Département de Biochimie, UNIL

De nombreuses maladies humaines sont causées par des pathogènes comme les virus, bactéries, champignons, vers ou parasites. Les organismes vivants, y compris les mammifères, ont évolué au fil des générations pour combattre ces pathogènes en développant deux types de protections : l'immunité innée et l'immunité adaptative. Le système immunitaire inné forme la première ligne de défense. Il est composé de cellules immunitaires innées qui ont pour but de reconnaître et éliminer rapidement les pathogènes et les cellules dangereuses qu'elles rencontrent. Parmi elles, les cellules Natural Killer (NK) assurent une protection contre les tumeurs et les infections virales.

Dans notre laboratoire, nous nous sommes intéressés à une protéine appelée Shp-2. Cette phosphatase a été montrée comme interagissant avec certains récepteurs inhibiteurs de cellules NK et proposée comme essentielle à la fonctionnalité de ces cellules. Néanmoins, sa contribution dans les cellules NK n'a pas été étudiée dans un organisme vivant. En générant un modèle de souris où Shp-2 a été sélectivement supprimée dans les cellules NK, nous avons observé - étonnamment - que les fonctions effectrices des cellules NK déficientes en Shp-2 n'étaient pas altérées. En revanche, nous avons constaté que ces cellules présentaient une réponse compromise à l'interleukine (IL)-15, une cytokine essentielle au développement, à la survie et l'activation des cellules NK. En effet, le maintien et la prolifération des cellules knockout étaient fortement réduits à des doses élevées d'IL-15, en raison de l'altération des protéines mTOR et ERK. Ces résultats soulignent le rôle crucial de Shp-2 dans la signalisation de l'IL-15 pour augmenter les réponses des cellules NK en conditions inflammatoires.

Dans les cellules NK, en plus de mTOR et ERK, l'IL-15 engage aussi la voie Jak/ STAT5. Ces trois cascades de signalisation ont été montrées comme contrôlant l'expression du proto-oncogène Myc dans différents types cellulaires et l'IL-15 a été révélé comme augmentant les niveaux de Myc dans les cellules NK. De plus, Myc a été associé à des cancers impliquant les cellules NK, ce qui suggère un rôle important pour ce proto-oncogène dans la voie de l'IL-15 et dans ces lymphocytes. Puisque sa fonction n'est pas caractérisée dans les cellules NK, nous avons généré des souris avec une délétion conditionnelle de Myc dans ces lymphocytes. Nos données ont révélé qu'en l'absence de Myc, les cellules NK étaient considérablement réduites, ce qui a affecté leur immunité anti-tumorale. De plus, nous avons constaté que Myc était régulé au niveau protéique par les voies mTOR et ERK. Enfin nous avons montré que Myc régule un programme transcriptionnel pour augmenter la capacité de traduction des cellules NK, et ceci corrèle à leur capacité à proliférer.

Dans l'ensemble, ce travail de thèse décrit le rôle essentiel de Shp-2 et Myc dans la régulation des réponses des cellules NK par la signalisation IL-15. Une meilleure compréhension de la voie de l'IL-15 et plus largement de la biologie des cellules NK aiderait à développer des stratégies thérapeutiques pour le traitement des maladies immunitaires et du cancer.