



DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **10 Mars 2017**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Pierre WALLET**

Titre de la thèse : « *Le rôle des Guanylate Binding Proteins dans l'immunité cytosolique du macrophage : bactériolyse et morts cellulaires inflammasome-dépendant et indépendant.* »



RÉSUMÉ DE THÈSE :

Francisella tularensis, l'agent de la tularémie, est une bactérie intracellulaire capable d'infecter un grand nombre de cellules dont les macrophages. Le système immunitaire inné cytosolique est capable de détecter la bactérie à différents stades de son cycle d'infection. Dans un premier temps, le macrophage détecte la bactérie cytosolique et produit de l'interféron de type I. Cet interféron induit l'expression de milliers de gènes. Le macrophage est ensuite capable de détecter l'ADN cytosolique de la bactérie via un récepteur spécifique AIM2. La liaison AIM2-ADN entraîne la formation d'un complexe multi-protéique appelé inflammasome et se composant de AIM2-ASC-caspase-1. L'activation de ce complexe conduit à la maturation de la caspase-1. Caspase-1 permet la sécrétion de deux cytokines majeures antimicrobiennes : l'IL-1 β et l'IL-18. De plus, caspase-1 induit une mort programmée des cellules infectées appelée pyroptose. La sécrétion de cytokines et la pyroptose sont deux événements majeurs pour lutter contre les pathogènes.

Ma thèse a consisté à identifier le lien entre l'interféron et l'activation de l'inflammasome AIM2 dans des macrophages infectés par la bactérie *Francisella*. En réalisant un crible à l'aide d'ARNs interférents, j'ai découvert que 2 protéines sont impliquées dans l'activation de cet inflammasome, les guanylate binding proteins 2 et 5 (GBP2 et GBP5). En collaboration avec l'équipe du Dr. Broz en Suisse, nous avons démontré que les GBPs étaient impliquées dans le contrôle de la réplication intracellulaire de *Francisella* et également dans la lyse de la bactérie permettant le relargage d'ADN et l'activation de l'inflammasome AIM2. Les GBPs sont induites par l'interféron de type I mais très majoritairement par l'interféron de type II (IFN- γ). Nous avons mis en évidence que le contrôle de la réplication bactérienne est GBP-dépendant et inflammasome-dépendant en absence d'IFN- γ mais qu'il devient totalement GBP-dépendant et inflammasome-indépendant dans des macrophages pré-stimulés avec de l'IFN- γ . De plus, la mort des macrophages pré-stimulés avec de l'IFN- γ et infectés par *Francisella* est également GBP-dépendante et inflammasome-indépendante.

En prenant en compte tous ces résultats, nous concluons que les GBPs sont des protéines impliquées dans l'immunité des macrophages infectés par *Francisella* mais qu'elles ont un double rôle : d'une part celui d'induire l'activation de l'inflammasome (la pyroptose) sous le contrôle de l'interféron de type I et d'autre part, d'induire une mort cellulaire et la lyse des bactéries cytosoliques de manière indépendante de l'inflammasome sous le contrôle d'IFN- γ . Nos résultats placent donc les GBPs comme les effecteurs majeurs de l'immunité cytosolique antibactérienne suite au traitement par l'IFN- γ .