



Université Claude Bernard



DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **22 septembre 2017**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **BLANC Elena**

Titre de la thèse : « L'interleukine-33 : de son expression dans les cancers du sein à l'activation des cellules NK »



Résumé

L'interleukine-33 (IL-33) est une alarmine appartenant à la famille de l'IL-1. Elle est rapidement libérée lors de stress cellulaires et participe ainsi à la réponse immunitaire en cas de danger. L'IL-33 est une cytokine pléiotrope (réponses immunitaires de type 2 dans l'allergie et les infections parasitaires et de type 1 dans les infections virales, participation à la réponse inflammatoire et à la réparation tissulaire) et son rôle dans les cancers est controversé. Nous avons émis l'hypothèse que des signaux de stress présents dans une tumeur pourraient conduire à la sécrétion de l'IL-33, qui pourrait alors jouer un rôle important dans l'activation de la réponse immunitaire dans les cancers. Dans un premier temps, nous avons montré que l'IL-33 est exprimée dans le stroma des cancers du sein, en particulier de type luminal. Plus précisément, elle est retrouvée dans le noyau des cellules endothéliales et le cytoplasme des fibroblastes et des macrophages. Les mécanismes conduisant à la sécrétion de l'IL-33 au sein des tumeurs sont en cours d'évaluation. Dans un second temps, nous avons montré qu'en combinaison avec l'IL-12, l'IL-33 potentialise les fonctions sécrétoires (notamment l'IFN- γ) et cytotoxiques des cellules NK, douées de propriétés anti-tumorales. En effet, l'IL-12 induit l'expression de ST2, le récepteur de l'IL-33, sélectivement à la surface des cellules NK CD56dim, les sensibilisant ainsi à l'IL-33. En comparant l'IL-33 aux membres clés de la famille de l'IL-1, nous avons montré que contrairement à l'IL-33, i) l'IL-1 α/β activent uniquement les cellules NK CD56bright exprimant constitutivement IL-1RI et ii) l'IL-18 stimule fortement les fonctions des deux sous-populations de cellules NK qui expriment l'IL18R à l'état basal. En conclusion, nos résultats pourraient suggérer un rôle anti-tumoral potentiel de l'IL-33 via l'activation des cellules NK et ouvrent sur des stratégies thérapeutiques basées sur l'activation des cellules NK dans les cancers.