



Université Claude Bernard



DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **10 juin 2022**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Monsieur SARABI Matthieu**

Titre de la thèse : « *Rôle des neutrophiles dans l'immunosurveillance de la carcinogenèse colorectale* »

Résumé



Les neutrophiles sont les cellules immunitaires majoritaires dans la circulation sanguine et la moelle osseuse. Ces cellules sont capables d'une mobilisation immédiate dans les tissus sièges d'une inflammation qu'elle soit septique ou non. Leur implication dans les infections, les maladies inflammatoires et plus récemment décrite dans le cancer fait l'objet d'un intérêt majeur. En effet, les neutrophiles développent des fonctions effectrices variées (dégranulation, production de molécules oxydantes, formation de NET, cytotoxicité par trogoptose), modifient le microenvironnement dans lequel elles évoluent (remodelage matricielle, vascularisation) et sont notamment capables de coordonner la réponse immunitaire adaptative grâce à la sécrétion de nombreuses cytokines et chimiokines (recrutement, activation, suppression). La présence de neutrophiles est largement associée aux cancers où ils peuvent être les cellules immunitaires infiltrantes majoritaires ; les rapports ont le plus souvent attribué un mauvais pronostic lié à la présence des neutrophiles infiltrants les tumeurs. Toutefois nous connaissons peu leur rôle dans la carcinogenèse et dans les sous-groupes moléculaires de cancers colorectaux. Grâce au protocole ColonIM (NCT 03841799) mis en place, nous avons étudié la place des neutrophiles dans la carcinogenèse colorectale grâce à la collection de matériel échantillonné à partir de pièces opératoires en recueillant de l'adénocarcinome, du tissu sain non tumoral adjacent et chaque fois que présents des polypes/adénomes adjacents. Nos explorations ont compté des analyses de cytométrie en flux pour définir les acteurs du microenvironnement immun colorectal. Nous avons réalisé l'extraction d'ARN à partir des suspensions cellulaires issues de la digestion des tissus échantillonnés mais aussi issus de neutrophiles triés pour séquençage et analyses des voies impliquées et dérégulées dans la carcinogenèse. Dans le but de décrire les cytokines et les chimiokines du microenvironnement potentiellement impliquées dans le dialogue intercellulaire nous avons isolé le surnageant du milieu de chaque digestion. Enfin des analyses par immunofluorescence multiplexée de 7 couleurs ont été réalisées dans le but d'étudier les rapports cellulaires des neutrophiles dans le microenvironnement tumorale. La situation du neutrophiles dans la carcinogenèse colorectal est complexe avec des modifications transcriptomiques perçues dès les stades pré néoplasiques aboutissant à un recrutement massif des neutrophiles plus tard dans la carcinogenèse mais dès le premier stade (localisé) de l'adénocarcinome colorectal installé. Nous n'avons pas retrouvé de distribution particulière des sous populations immunes, notamment des neutrophiles, étudiées en fonction du statuts moléculaires, de la localisation ou du stade tumoral. Une analyse phénotypique et transcriptomique plus approfondie des neutrophiles est nécessaire pour permettre des classifications de cette population hétérogène.

