



Université Claude Bernard



DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **07 avril 2023**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Madame SAKREF Candice**

Titre de la thèse : « *Etude du rôle des interférons de type III dans le microenvironnement tumoral* »



Résumé

Pour se protéger des infections mais aussi pour empêcher le développement tumoral, l'organisme met en place une réponse immunitaire. Le système immunitaire est composé de cellules impliquées dans la réponse immunitaire innée et adaptative. Les premiers acteurs engagés dans la défense de l'hôte sont les cellules NK, macrophages et les granulocytes. La réponse immunitaire innée permet de contrôler rapidement tous pathogènes ou cellules anormales de façon non spécifique. Au contraire, la réponse immunitaire adaptative est quant à elle spécifique et arrive plus tardivement après la détection d'un corps étranger. Cependant, pour une réponse immunitaire appropriée un lien doit être fait entre les cellules de l'immunité innée et adaptative. Ce lien est fait par les cellules présentatrices d'antigène (APC) dont font partie les cellules dendritiques (DCs). Il existe différentes populations de DCs. Les cinq grandes familles de DCs sont : les cellules dendritiques conventionnelles de type 1 (cDC1) et de type 2 (cDC2), les cellules de Langerhans (LC), les DCs dérivées de monocytes (monoDC) et enfin, les cellules dendritiques plasmacytoides (pDCs). Les pDCs sont connues pour leur production d'interférons type I (IFN-I). Les IFN-I sont connus pour leurs propriétés antivirales, mais aussi pour leur capacité à augmenter les actions des autres cellules immunitaires. Cependant les pDCs sont souvent inhibées par différents éléments du microenvironnement tumoral (TME), tel que les TGF- β , et ne produisent plus d'IFN-I. Certaines nouvelles immunothérapies visent à activer les pDCs pour permettre la restauration de leur production

d'IFN-I. Bien que ces stratégies induisent de bonnes réponses immunitaires, la toxicité de ces traitements sont encore trop élevés pour qu'ils puissent être validés. Il est donc important de développer de nouvelles stratégies d'immunothérapies visant à activer les pDCs associée aux tumeurs (TA-pDCs) pour augmenter leurs production d'IFN-I, tout en diminuant les effets toxiques du traitement. Notre équipe a démontré que la présence d'IFN de type III (IFN-III) dans les tumeurs de sein était associé avec un meilleur pronostique. Les IFN-III est la famille de cytokines la plus récemment découverte et comprend IFN- λ 1, IFN- λ 2, et IFN- λ 3. IFN-III interagissent avec le récepteur IFN λ R. Mon projet de thèse avait donc pour objectif de (1) déterminer quelles cellules immunitaires répondent aux IFN-III, (2) déterminer l'impact que les IFN-III ont sur les cellules qui répondent en termes de fonctionnalité. Au cours, de ma thèse nous avons pu déterminer que les pDCs sont les cellules qui répondent le plus fortement aux IFN-III. Les IFN-III augmentent la survie des pDCs, mais augmente aussi la présence de marqueurs d'activation des pDCs. Nous avons aussi pu déterminer que les IFN-III augmente très fortement la sécrétion d'IFN-I via la stimulation de TLR7. Enfin, nous avons voulu savoir si cette forte sécrétion d'IFN-I était maintenue en présence de TGF- β , cytokine inhibitrice de pDCs. Il s'avère que la présence d'IFN-III empêche l'inhibition des pDCs du au TGF- β . Notre équipe avait aussi démontré que les cDC1 étaient les seules cellules productrices d'IFN-III dans le TME. En analysant la localisation des pDCs et des cDC1 sur des coupes de tumeur de sein marquées avec des technique d'immunofluorescence, nous avons pu constater que les pDCs se situent dans un rayon de moins de 100 μ m d'une cDC1. Les TA-pDCs pourrait donc bénéficier des IFN-III sécrétée par les cDC1 pour augmenter leurs capacités à sécrété des IFN-I. En conclusion, nos résultats (1) mettent en avant les mécanismes induit par les IFN-III chez les pDCs pour augmenter leur production d'IFN-I et, (2) renforce la possibilité d'utiliser les IFN-III comme immunothérapie, car ils pourraient permettre de restaurer la production d'IFN-I par les TA-pDCs inhiber dans le TME.