

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD – LYON I

DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT (Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : 13 décembre 2016

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Amélien SANLAVILLE**

Titre de la thèse : « Rôle de la réponse immunitaire adaptative anti-tumorale dans l'induction de la transition épithélio-mésenchymateuse. »

Résumé de la thèse

Un enjeu majeur en cancérologie est de réduire le risque de développement métastatique et de rechute. La transition épithélio-mésenchymateuse (EMT), processus physiologique au cours de l'embryogenèse, est un mécanisme central de la carcinogenèse, contribuant de façon précoce à la transformation et la dissémination des cellules tumorales via l'inhibition de la surveillance cellulaire (apoptose et senescence) et l'acquisition de capacités migratoires et invasives. Une autre caractéristique des cancers est la capacité d'échapper à la réponse immunitaire, puissante barrière anti-tumorale. Mais les cellules tumorales entretiennent des relations complexes avec le système immunitaire. Alors que la propension de l'inflammation et des cellules immunitaires innées à favoriser le développement tumoral et l'échappement immunitaire, via l'induction de l'EMT et le maintien d'un microenvironnement immunosuppresseur, a été bien étudiée, le rôle éventuel de la réponse immunitaire adaptative dans la promotion de l'EMT est quant à lui peu connu. Grâce au développement d'un modèle murin de lignée tumorale mammaire plastique surexprimant l'oncogène Her2/Neu, ce travail démontre *in vivo* la capacité des cellules tumorales à subir l'EMT, induite par la réponse immunitaire médiée par les lymphocytes T. La déplétion spécifique des lymphocytes T (LT) CD4 restaure le phénotype épithélial de la tumeur, indiquant que les LT CD4 médient une réponse immunitaire induisant l'EMT. En retour, l'EMT confère aux cellules tumorales la capacité de moduler l'immunité comme le recrutement de neutrophiles. Ce travail apporte un nouvel éclairage sur les interactions entre cellules tumorales et système immunitaire.