



DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **5 décembre 2017**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **ROBINOT Rémy**

Titre de la thèse : « *Apport des spectroscopies d'imageries RMN et Raman pour la modélisation et la rationalisation des processus d'imprégnation de précurseurs métalliques dans des matériaux poreux* »



Résumé

Les lymphomes T périphériques (PTCL) sont des néoplasmes rares et agressifs représentant environ 12% des lymphomes chez l'Homme. Nos travaux récents dans des souris $p53^{-/-}$ ont révélé une nouvelle entité de PTCL, émergeant de cellules Natural-Killer T-cell (NKT), un type particulier de lymphocyte T reconnaissant des antigènes lipidiques. Nous avons montré que ces lymphomes NKT (PTCL-NKT) présentent des caractéristiques de NKT stimulés chroniquement, et que la lymphomagenèse est initiée via l'activation chronique du TCR. Chez l'Homme, de nombreux PTCL sont suspectés pour être associés à des stimulations antigéniques chroniques, mais les mécanismes de transformation impliqués sont encore mal connus.

Borrelia burgdorferi (*Bb*), l'agent responsable de la maladie de Lyme, provoque des infections chroniques dont l'implication dans certains lymphomes T cutanés (CTCL) a été suggérée. Cependant, cette observation manque de preuves cliniques et expérimentales. De manière intéressante, *Bb* est connue pour exprimer des glycolipides activateurs des NKT. Nous avons donc infecté des souris $p53^{-/-}$ avec des *Bb* vivantes, et montré que l'infection augmente significativement la fréquence des PTCL-NKT. Par traitement antibiotique précoce de souris infectées et par injections de *Bb* inactivées, nous avons également démontré que la chronicité de l'infection est nécessaire au développement de ces lymphomes. L'analyse phénotypique de ces PTCL-NKT a confirmé nos observations précédentes, montrant des caractéristiques de cellules NKT activées chroniquement, telles que l'expression de marqueurs d'activation et d'exhaustion (perte de NK1.1, surexpression de PD-1). Ces résultats suggèrent une implication de *Borrelia* dans la lymphomagenèse T. En se basant sur l'analyse de différents marqueurs phénotypiques et de leur production cytokinique, nous avons également montré que ces lymphomes présentent un profil dérégulé se rapprochant du sous-type NKT2. Une étude génomique par séquençage *whole-exome* sur 6 PTCL-NKT a révélé de larges pertes récurrentes du chromosome 13. Au sein de la zone minimale de délétion, nous avons identifié *Jarid2*, codant un facteur épigénétique impliqué dans le développement NKT par une activité histone-méthyltransférase. Ce gène est retrouvé altéré dans 20% des CTCL. De manière intéressante, les souris *Jarid2^{-/-}* présentent une expansion périphérique de NKT au profil immature/NKT2, partageant donc des caractéristiques avec les PTCL-NKT. La perte de *Jarid2* a été détectée dans presque tous les PTCL-NKT. Nous avons confirmé la perte de *Jarid2* au niveau ARN et protéique. Nos résultats préliminaires montrent une hypométhylation de la lysine 6 de l'histone H3 (H3K9), la cible de *Jarid2*, soutenant un effet fonctionnel dans la physiopathologie des PTCL-NKT. Par conséquent, nous pensons que la perte de *Jarid2* pourrait être un événement important de la lymphomagenèse NKT, puisque de plus en plus d'altérations de facteurs épigénétiques sont retrouvées dans les PTCL humains. Pour réponse à cette question, nous sommes notamment en train de générer des souris $p53^{-/-} \times Jarid2^{-/-}$.

En conclusion, nos données viennent renforcer le concept selon lequel certaines infections peuvent initier la transformation des cellules T par l'activation chronique du TCR. Nous avons également identifié un nouveau facteur épigénétique potentiellement impliqué dans la lymphomagenèse NKT.