

2009

THESE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITE PARIS XI

Spécialité : Immunologie

présentée et soutenue publiquement par

Grégoire MIGNOT

le 24 Mars 2009

Titre :

Action immunitaire de chimiothérapies anticancéreuses : un exemple à travers les modes d'actions des cellules "Interferon-producing Killer Dendritic Cells".

Directeur de thèse : Pr Laurence ZITVOGEL

JURY

Pr Eric SOLARY, Président

Dr Anne CAIGNARD, Rapporteur

Dr Marc GREGOIRE, Rapporteur

Pr Salem CHOUAIB, Examineur

Dr Thierry WALZER, Examineur

Pr Laurence ZITVOGEL, Directeur

Résumé :

Les thérapies antitumorales sont classiquement conçues comme une action directe et mortelle de l'agent thérapeutique contre les cellules tumorales. Mais des indices toujours plus nombreux indiquent également que certaines stratégies anticancéreuses peuvent mobiliser le système immunitaire des patients cancéreux. Nous verrons ici comment un médicament ciblé, l'Imatinib Mesylate (IM), a permis de révéler certains modes d'actions d'une sous-population de cellules tueuses naturelles : les Interferon-producing Killer Dendritic Cells (IKDC). Ces cellules possèdent des propriétés lytiques anti-tumorales amplifiées de manière synergique par l'IM et l'interleukine (IL)-2 sous la dépendance de l'IL-15, ainsi que des propriétés de présentation de l'antigène. Ces cellules sont ainsi capables de lyser par TRAIL et de prendre en charge un antigène soluble pour le présenter efficacement à des lymphocytes T naïfs.

Mots-cléf : IKDC, cellule dendritique, cellule tueuse naturelle, présentation de l'antigène, immunothérapie.

Summary:

Classical antitumoral therapies are basically perceived as a direct and lytic action of the chosen therapeutic agent against tumor cells. Nevertheless, growing evidence indicates that some anticancer strategies can work through the action of the immune system. Imatinib Mesylate (IM), a targeted drug, helped us to unravel some mechanisms of action of a natural killer sub-population: the "Interferon-producing Killer Dendritic Cells" (IKDC). Thoses cells possess anti-tumoral lytic capacities, synergistically amplified by IM and interleukine (IL)-2, under the dependency of IL-15, and also antigen-presenting capability. Those cells are capable of TRAIL-mediated lysis and of antigen uptake, processing and presentation to naives T cells.

Keywords: IKDC, dendritic cell, NK, antigen presentation, immunotherapy.

Laboratoire INSERM U805

« Immunologie des tumeurs et Immunothérapie »

12^{ième} étage

INSTITUT GUSTAVE ROUSSY

39, rue Camille Desmoulins

94805 Villejuif Cedex

FRANCE