

**THÈSE PRÉSENTÉE A L'UNIVERSITÉ D'ORLÉANS
POUR OBTENIR LE GRADE DE
DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ D'ORLÉANS**

PAR NASCIMENTO Mégane

ÉCOLE DOCTORALE SANTE, SCIENCES BIOLOGIQUES ET CHIMIE DU VIVANT

Discipline : Biologie des sciences du vivant et Immunologie

Implication du récepteur NLRP6, de la voie STING et de la cytokine BAFF dans la réponse inflammatoire pulmonaire provoquée par l'exposition aiguë à la fumée de cigarette

Soutenue Publiquement

Le 06 Novembre 2019 à 14h00

Lieu Amphithéâtre Charles Sadron, Campus CNRS d'Orléans

MEMBRES DU JURY :

- Stéphane Mortaud, Professeur de l'Université d'Orléans
- Sophie Lanone, Directrice de recherche INSERM, Créteil
- Nicolas Barnich, Professeur de l'Université de Clermont Auvergne
- Philippe Gosset, Chargé de recherche INSERM, Institut Pasteur de Lille
- Pauline Soulas-Sprauel, Professeur de l'Université de Strasbourg
- Isabelle Couillin, Directrice de recherche CNRS, Orléans
- Bernhard Ryffel, Directeur de recherche émérite CNRS, Orléans

RÉSUMÉ

Le tabagisme est le premier facteur déclencheur de la broncho-pneumopathie chronique obstructive, induisant une inflammation pulmonaire chronique et notamment le recrutement de neutrophiles. Cette pathologie est actuellement sans traitement curatif. L'objectif de mon travail a été de mieux comprendre les mécanismes de la mise en place de l'inflammation pulmonaire provoquée par l'exposition aiguë à la fumée de cigarette en étudiant trois axes: le rôle du récepteur NLRP6, l'implication de l'ADN du soi et de la voie STING et enfin les effets de la cytokine BAFF. Nous avons exposé des souris à la fumée de cigarette durant 4 jours, puis nous avons évalué le recrutement cellulaire, en particulier les neutrophiles, et les paramètres inflammatoires résultant de cette exposition. Nous montrons que le récepteur NLRP6 contrôle la sécrétion de la chimiokine des neutrophiles CXCL5 produite par les cellules épithéliales pulmonaires indépendamment de la formation de l'inflammasome. De plus, NLRP6 exprimé au niveau de l'intestin contrôle la sécrétion de CXCL5 par les cellules épithéliales intestinales mais aussi par les cellules épithéliales pulmonaires via son action sur la composition du microbiote intestinal, mettant en évidence l'existence d'un axe intestin-poumon dans la régulation de l'inflammation pulmonaire par la fumée de cigarette. Nous montrons pour la première fois que cette exposition induit une libération d'ADN du soi dans l'espace broncho-alvéolaire, détecté par le senseur cGAS et conduisant à l'activation de STING, à la production d'interféron de type I et à l'afflux de neutrophiles dans les voies respiratoires qui vont mourir par NETose, libérant également leur ADN dans le compartiment extracellulaire. Les neutrophiles sont également une source précoce de la cytokine BAFF qui est sécrétée dans l'espace broncho-alvéolaire, celle-ci étant impliquée dans la formation de follicules lymphoïdes lors d'expositions chroniques à la fumée de cigarette. Cette étude a permis de mettre en évidence de nouveaux mécanismes de l'inflammation provoquée par la fumée de cigarette et de proposer de nouvelles cibles thérapeutiques.