

DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **14 novembre 2025**

Nom de famille et prénom de l'auteur. e : **Monsieur Khaled BOUHERROU**

Titre de la thèse : Etude de la voie alternative de NF κ B dans la biologie du lymphocyte T : fonctions et mécanismes moléculaires dans le cancer et l'auto-immunité

Résumé



Les lymphocytes T (LT) CD4 et CD8 sont des acteurs centraux de la réponse immunitaire. Au-delà de la lutte contre les pathogènes, ces cellules ont notamment des rôles essentiels dans l'auto-immunité et l'immunité anti-tumorale, ce qui en fait des cibles de choix en immunothérapies. Il est donc important de comprendre les voies de signalisation et facteurs de transcription qui orchestrent leur biologie. Bien que la voie NF- κ B est précédemment été impliquée dans la réponse immunitaire, les rôles spécifiques de chacun des 5 facteurs de transcription qui composent cette famille, sont mal compris. Mon travail s'est porté sur l'étude de la sous-unité NF- κ B2, membre de la voie alternative de NF- κ B, dans la biologie des lymphocytes T, dans le cancer et l'auto-immunité. Une forte expression de NFKB2 dans le microenvironnement tumoral des patients atteints de mélanome, est corrélée à une survie augmentée et une meilleure réponse à l'immunothérapie par anti-PD-1 qui cible les LT, suggérant un rôle intrinsèque de NF- κ B2 dans ces cellules. Pour tester cette hypothèse, nous avons utilisé un modèle de souris porteur d'une ablation conditionnelle de Nfkb2 dans les LT. Ces souris présentent une accélération de la pousse tumorale dans différents modèles de tumeurs solides

transplantées, associées à une accumulation et une fonction altérée des LT CD8 cytotoxiques mais pas CD4. Le rôle intrinsèque primordial de NF- κ B2 dans les LT CD8 a pu être confirmé par des expériences de chimères de moëlle mixte et par une ablation spécifique de Nfkb2 dans les LT CD8. D'autre part, NF- κ B2 est indispensable à la réponse à une immunothérapie par anti-PD-1 et anti-OX40. Au niveau moléculaire, l'ablation de Nfkb2 entraîne une activation augmentée du facteur de transcription RelB dans les LT, et la suppression RelB dans ces LT mutants restaure leur profil transcriptomique et le contrôle tumoral. Ces données révèlent des fonctions nouvelles et divergentes des sous-unités de la voie alternative de NF- κ B dans la réponse anti-tumorale. En parallèle, j'ai analysé le rôle de NF- κ B2 dans l'encéphalomyélite auto-immune expérimentale (EAE), un modèle murin de sclérose en plaques (SEP). NFKB2 est sur-exprimé dans les LT CD4 de patients atteints de SEP. Chez la souris, l'ablation de Nfkb2 dans les LT diminue fortement la sévérité de la maladie. Ceci est associé à une diminution de la polarisation en cellules CD4 TH17, une population pathogénique dans cette pathologie. Nos analyses suggèrent un rôle de NF- κ B2 dans la signalisation par le récepteur à l'IL-6 permettant une expression optimale de l'IL-17 et du GM-CSF, deux cytokines inflammatoires impliquées dans l'EAE et la SEP. De façon intéressante, l'administration d'un inhibiteur de l'activation de NF- κ B2 aux souris atteintes d'EAE, semble diminuer les symptômes de la maladie. En conclusion, mon travail met en évidence des fonctions nouvelles de NF- κ B2 dans les LT, avec des rôles spécifiques dans les LT CD8 et CD4 selon le contexte pathologique. Ces découvertes ouvrent la voie à des stratégies thérapeutiques ciblées permettant de moduler la voie alternative de NF- κ B.

Mots-clés : Immunologie, Lymphocyte T, NF κ B, Cancer, Auto-immunité,