



Université Claude Bernard



DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **02 novembre 2021**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Monsieur IGALOUZENE Ramdane**

Titre de la thèse : « *Étude du rôle de SMAD4 dans les lymphocytes T CD8+ au niveau de la muqueuse intestinale* »

Résumé



Les défis actuels dans le traitement des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) soulignent la nécessité de mieux comprendre leur étiologie. SMAD4, un médiateur clé de la signalisation du TGF-beta, joue un rôle crucial dans les lymphocytes T pour prévenir les MICI. Toutefois, les mécanismes cellulaires et moléculaires n'ont pas encore été formellement démontrés. Au cours de ma thèse, nous avons révélé de manière inattendue qu'une fonction SMAD4 indépendante du TGF-beta dans les lymphocytes T CD8 est cruciale pour prévenir l'inflammation intestinale chronique spontanée induite par le microbiote. Nous avons montré que la délétion de cette fonction de SMAD4 indépendante du TGF-beta affecte largement la biologie des lymphocytes T CD8 au niveau moléculaire et fonctionnel, avec des conséquences importantes sur l'homéostasie intestinale. Nous avons découvert de manière surprenante que SMAD4 antagonise la signature du TGF-beta dans les lymphocytes T CD8 d'une manière complètement indépendante d'un stimulus TGF-beta au préalable. Ainsi, la délétion de SMAD4 provoque des conséquences transcriptionnelles et fonctionnelles opposées par rapport à la délétion de la signalisation du TGF-beta. Une autre conclusion clé de mes travaux de thèse est que la fonction SMAD4 indépendante du TGF-beta réprime l'expression des gènes de la boucle de rétrocontrôle négative de la signalisation du TGF-beta, tels que *Smad7*, *Ski*, *Skil* et *Smurf2*. En effet, en l'absence de SMAD4, la signalisation du TGF-beta est, de manière inattendue, déjà altérée en amont de SMAD4. De plus, nous avons révélé que la perturbation de la fonction de SMAD4 favorise une génération et une accumulation impressionnantes de cellules T CD8 intraépithéliales intestinales, en partie à cause de l'augmentation de l'expression de l'intégrine de rétention épithéliale CD103. Ainsi, la suppression de la fonction de SMAD4 indépendante au TGF-beta dans les lymphocytes T CD8, favorise fortement l'inflammation intestinale spontanée provoquée par le microbiote.