



HABILITATION A DIRIGER DES RECHERCHES

Date de la soutenance : **04 novembre 2021**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Monsieur GRINBERG-BLEYER Yenkel**

Titre de la thèse : « *Régulation de la fonction des lymphocytes T par les facteurs de transcription NF- κ B: implications dans le cancer et l'auto-immunité.* »

Résumé



Les lymphocytes T (LT), cellules du système immunitaire adaptatif, jouent des rôles multiples dans le maintien de l'homéostasie et en situation pathologique : réponse aux agents pathogènes, auto-immunité, cancer... Cette diversité fonctionnelle repose sur l'existence de multiples variétés de lymphocytes T, des lymphocytes T cytotoxiques CD8⁺, aux LT régulateurs Foxp3⁺, en passant par les différents sous-types de LT 'helper'.

L'étude de ces fonctions a permis le développement des immunothérapies qui ont révolutionné la prise en charge des patients atteints de certaines maladies auto-immunes et cancers. Si la composition en sous-types de LT dans les tissus enflammés et le micro-environnement tumoral est généralement bien décrite, les mécanismes moléculaires, c'est-à-dire les voies de signalisation et facteurs de transcription, qui orchestrent leur développement et leur fonction, sont eux encore mal compris. Nos travaux récents et projets en cours visent à étudier le rôle de NF-kappaB (NF- κ B) dans ces processus.

NF- κ B est une famille de facteurs de transcription composée de 5 membres : NF- κ B1, NF- κ B2, RelA, RelB et c-Rel. Si NF- κ B a été largement impliquée dans différents aspects de la biologie des LT, le rôle de chacune des sous-unités (SU) est encore peu défini. Nous posons l'hypothèse que ces protéines exercent des rôles critiques et sélectifs dans la différenciation, la prolifération et la fonction des sous-populations de LT, à l'état basal et pendant la réponse immunitaire.

Dans les LT régulateurs, nous avons pu démontrer que les sous-unités RelA et NF- κ B2 préviennent le développement de l'auto-immunité, alors que c-Rel est spécifiquement impliqué dans l'inhibition de la réponse anti-tumorale. Dans la continuité de ces résultats, nos projets actuels visent à explorer la régulation de la biologie des LT helper et cytotoxiques par NF- κ B. Pour ce faire, nous avons développé des modèles de souris porteuses d'inactivation conditionnelles de chaque SU dans les différentes populations de LT; nous avons également mis au point un système d'ablation des SU dans des LT primaires humains, via la stratégie CRISPR/Cas9. Ces outils vont nous permettre d'aborder le rôle des SU de NF- κ B à l'état basal, dans le cadre de l'auto-immunité, et dans le contexte de la croissance tumorale et des immunothérapies du cancer. De plus nous cherchons à savoir si l'activité spécifique de ces protéines dans les cellules tumorales elles-mêmes, influent sur la composition et la fonction du microenvironnement tumoral. Enfin, dans le cadre d'un projet de recherche translationnelle, nous étudions la distribution et la régulation des différents types de LT dans les lymphomes T périphériques nodaux, avec pour objectif la mise en évidence de cibles d'immunothérapie.

Nous pensons que ces travaux auront une portée à la fois fondamentale sur la compréhension des réponses T, et thérapeutique à travers le ciblage des SU de NF- κ B ou des gènes qu'elles contrôlent.