



AVIS DE SOUTENANCE

M. JEREMY NIGRI présente ses travaux en soutenance le :

Lundi 23 novembre 2020 de 14h00 à 16h30

**Amphithéâtre
HEXAGONE
Faculté des Sciences de Luminy**

163 avenue de Luminy
13288 MARSEILLE Cedex 09

en vue de l'obtention du diplôme : **Doctorat en Biologie santé - Oncologie**

Titre des travaux : IMPACT DU DIALOGUE ENTRE MICROENVIRONNEMENT ET CELLULES
CANCEREUSES DANS L'ADENOCARCINOME CANALAIRE PANCREATIQUE

Ecole doctorale : Sciences de la vie et de la santé (62)

Unité de recherche : Centre de Recherche en cancérologie de Marseille

Directeur : M. RICHARD TOMASINI, DIRECTEUR DE RECHERCHE

Membres du jury

| Nom | Qualité | Etablissement | Rôle |
|-------------------------------------|------------------------|----------------------------|--------------------|
| Mme JULIE GAVARD | DIRECTEUR DE RECHERCHE | UNIVERSITE NANTES | Rapporteur du jury |
| Mme CINDY NEUZILLET | MAITRE DE CONFERENCES | INSTITUT CURIE | Rapporteur du jury |
| Mme ANCA HENNICO | CHARGE DE RECHERCHE | UNIVERSITE LYON | Membre du jury |
| M. VINCENT HYENNE | CHARGE DE RECHERCHE | UNIVERSITE STRASBOURG | Membre du jury |
| Mme ELLEN VAN OBBERGHEN SHILLING | DIRECTEUR DE RECHERCHE | UNIVERSITE NICE | Membre du jury |
| M. RICHARD TOMASINI | DIRECTEUR DE RECHERCHE | UNIVERSITE D'AIX-MARSEILLE | Directeur |

Le Doyen


Georges LEONETTI

Résumé :

Le cancer du pancréas (ADKP) est projeté pour devenir le 2^{ème} cancer le plus meurtrier en 2030, avec un taux de survie dramatique principalement dû à une absence de symptômes spécifiques conduisant à un diagnostic tardif. Ainsi la majorité des patients sont non-opérables et reçoivent une chimiothérapie "palliative" ayant une efficacité limitée. Ceci peut s'expliquer par la composition cellulaire de cette tumeur, constituée jusqu'à 80% de cellules stromales, parmi lesquelles les cellules cancéreuses sont disséminées. La communication constante et dynamique entre ces deux compartiments est un élément clé du développement des ADKPs ; l'étude de l'impact de cette communication a donc été au centre de mon travail de thèse. On peut distinguer le microenvironnement intra-tumoral du microenvironnement peri-tumoral qui représente une zone cellulaire bordant les tumeurs et composée de cellules acinaires dans un état inflammatoire. Nous avons montré, dans un premier travail, que ces dernières secrètent la protéine PAP/REG3A, associée à la pancréatite, qui favorise l'invasion périneurale via l'activation de la voie JAK/STAT dans les cellules cancéreuses, et dont le taux sanguin élevé corrèle avec une faible survie des patients. Le microenvironnement intra-tumoral, est principalement constitué de fibroblastes associés au cancer et de macrophages et a été reconnu comme un acteur majeur de la tumorigenèse. En effet, nous avons montré, dans une étude précédente, que les cellules stromales en zones hypoxiques de la tumeur produisent des vésicules extracellulaires (VEs) ANXA6⁺ qui sont internalisées par les cellules cancéreuses. Au cours de ma thèse, j'ai pu approfondir cette étude et démontrer le mécanisme d'internalisation dépendant de la protéine CD9, permettant l'activation, dans les cellules cancéreuses receveuses, de la voie p38 et favorisant ainsi leur invasivité. Enfin dans une dernière étude j'ai pu démontrer que ce dialogue cellules stromales / cellules cancéreuses médié par les VEs, sous chimiothérapie, favorise la résistance des sphéroïdes tumoraux via la fibronectine et ses voies associées, ainsi que par une modification de leur composition clonale. L'ensemble de ses résultats a permis de montrer que le microenvironnement a une influence pro-tumorale en favorisant le développement du cancer et sa résistance à la chimiothérapie.

Mots-clés : Cancer du pancréas, microenvironnement, chimiorésistance, vésicules extracellulaires, fibronectine

Abstract:

Pancreatic cancer is projected to become the 2nd deadliest cancer in 2030, with a dramatic survival rate mainly due to the absence of specific symptoms leading to late diagnosis. Thus, the majority of patients are not resectable and receive "palliative" chemotherapy with limited efficiency, which can be explained by the cellular composition of this tumor, made up of up to 80% of stromal cells, among which cancer cells are disseminated. The constant, dynamic communication between these two compartments is a key element in tumor development; the study of the impact of the crosstalk was therefore central in my thesis work. We can distinguish the intra-tumoral microenvironment from the peri-tumoral microenvironment which represents a cellular area bordering the tumors and is composed of acinar cells in an inflammatory state. We have shown, initially, that these cells secrete the protein PAP/REG3A which promotes perineural invasion through the JAK/STAT pathway in cancer cells, and whose high blood levels correlate with poor patient survival. The intra-tumoral microenvironment is constituted of cancer-associated fibroblasts and macrophages and has been recognized as a major player in tumorigenesis. Indeed, we have previously published that stromal cells in hypoxic areas of the tumor produce ANXA6 + extracellular vesicles (EVs) which are internalized by cancer cells. During my thesis, I was able to deepen this study and demonstrate the CD9-dependent internalization mechanism, enabling p38 pathway activation in cancer cells and promoting their invasiveness. Finally, I was able to demonstrate that EVs-mediated stromal/cancer cell crosstalk under chemotherapy, promotes tumor spheroid's resistance via fibronectin and associated pathways, as well as clonal composition modification. All of these results have shown that the microenvironment, have a pro-tumoral influence by promoting cancer development and chemoresistance.

Keywords: Pancreatic cancer, microenvironment, chemoresistance, extracellular vesicles, fibronectin