

Avis de Soutenance

Monsieur Olivier CASTELLANET

Biologie-Santé - Spécialité Oncologie

Soutiendra publiquement ses travaux de thèse intitulés

Crosstalk entre cellules cancéreuses et cellules immunitaires: une approche interdisciplinaire pour découvrir les mécanismes moléculaires et concevoir des thérapies combinatoires

dirigés par Madame Fabienne LAMBALLE et Monsieur Luc CAMOIN

Soutenance prévue le **jeudi 31 octobre 2024** à 14h00

Lieu : Centre de Recherche en Cancérologie de Marseille 27 Bd Leï Roure, CS 30059 13273 Marseille
Cedex 09

Salle : bibliothèque CRCM

Composition du jury proposé

Mme Fabienne LAMBALLE	Centre de Recherche en Cancérologie de Marseille (CRCM)	Directrice de thèse
M. Thierry DUBOIS	Institut Curie	Rapporteur
Mme Emmanuelle LIAUDET-COOPMAN	Institut de Recherche en Cancérologie de Montpellier	Rapporteuse
M. Frédéric BARD	Centre de Recherche en Cancérologie de Marseille (CRCM)	Président
M. Luc CAMOIN	Centre de Recherche en Cancérologie de Marseille (CRCM)	Invité
M. Christophe GINESTIER	Centre de Recherche en Cancérologie de Marseille (CRCM)	Invité

Mots-clés : cancer du sein de type triple-négatif, model murin, microenvironnement tumoral, thérapies combinatoires, analyse multi-omique,

Résumé :

La prise en charge des patientes atteintes de cancer du sein triple négatif (TNBC) demeure problématique en raison de l'absence, dans la plupart des cas, de thérapies spécifiques, ce qui crée des obstacles cliniques dus à son hétérogénéité et au manque de thérapies ciblées. Cette thèse aborde la nécessité d'améliorer les approches thérapeutiques en utilisant un modèle murin unique de TNBC (MMTV-R26Met). Ce modèle murin présente une légère surexpression de la forme sauvage du récepteur tyrosine kinase (RTK) MET dans la glande mammaire, conduisant à la formation spontanée de tumeurs qui reproduisent fidèlement les principales caractéristiques du TNBC : hétérogénéité histologique et moléculaire, infiltration de cellules immunitaires, résistance à la chimiothérapie conventionnelle et aux thérapies ciblées. L'objectif principal de cette thèse est d'exploiter ce modèle murin pour explorer la biologie des cellules tumorales et le microenvironnement immunitaire, afin de développer et évaluer l'efficacité des thérapies combinées,

telles que les traitements anticancéreux et l'immunothérapie. La phase initiale de mon projet a été dédiée à la caractérisation du modèle MMTV-R26Met et à l'identification de combinaisons de composés efficaces. Nous avons découvert une nouvelle combinaison thérapeutique ciblant la protéine anti-apoptotique BCL-XL et le régulateur du cycle cellulaire WEE1, montrant une efficacité prometteuse contre les cellules de TNBC. Nous avons ensuite étudié la spécificité du ciblage des régulateurs du cycle cellulaire combiné avec l'inhibition de BCL-XL. Nos résultats ont révélé que des niveaux élevés de BCL-XL et de régulateurs spécifiques du cycle cellulaire sont associés à un mauvais pronostic chez les patientes atteintes de TNBC. Ainsi, le ciblage de BCL-XL rend les cellules particulièrement vulnérables aux agents ciblant les kinases dépendantes des cyclines (CDKs). Cette combinaison de drogues, hautement efficace in vitro et in vivo, dérégule les signaux de survie déclenchés par les RTK, entraînant une accumulation de dommages à l'ADN et la mort par apoptose. Conformément à notre objectif d'élucider les réseaux de signalisation sous-jacents au TNBC et à la réponse aux traitements, nous avons développé un modèle mathématique intégrant des données issues de la littérature et protéomiques expérimentales. Ce modèle peut servir d'outil précieux pour évaluer les mécanismes d'action des médicaments et identifier des vulnérabilités pouvant être ciblées par des traitements. Dans un second temps, nous avons exploité l'immunocompétence des souris MMTV-R26Met, un modèle unique pour explorer l'interaction entre les cellules immunitaires et les cellules cancéreuses. Cette question est particulièrement pertinente dans le contexte actuel des thérapies immunitaires émergentes qui montrent des résultats cliniques prometteurs. En caractérisant les cellules tumorales et le microenvironnement immunitaire tumoral (TIM) dans le modèle MMTV-R26Met, à l'aide de la protéomique, de la cytométrie spectrale et du séquençage d'ARN à l'échelle de la cellule unique, nous avons démontré une grande hétérogénéité du TIM parmi les tumeurs TNBC spontanées, reflétant la diversité des profils immunitaires des patientes. De plus, en utilisant un modèle de greffes syngéniques que nous avons établi, nous visons à documenter in vivo l'évolution longitudinale de la signature immunitaire pendant la régression tumorale médiée par les agents anticancéreux utilisés en clinique. En conclusion, cette thèse contribue à faire progresser notre compréhension de la biologie du TNBC et à proposer des stratégies thérapeutiques innovantes en intégrant des approches moléculaires, cellulaires et bioinformatiques. Les résultats ouvrent de nouvelles perspectives pour explorer des approches de traitement ciblé tenant compte des interactions entre les cellules tumorales et les cellules immunitaires, et offrent l'espoir d'améliorer le pronostic des patientes atteintes de TNBC.

LE DOYIN
Georges LEONETTI