

Avis de Soutenance

Madame Norhimane CHABANE

RECHERCHES BIOMEDICALES Oncologie

Soutiendra publiquement ses travaux de thèse intitulés

Vaccination ciblée contre le système d'Adrenomédulline : une approche thérapeutique contre la croissance et l'angiogenèse tumorale

dirigés par Monsieur L'Houcine OUAFIK

Soutenance prévue le **mercredi 10 décembre 2025** à 10h00

Lieu : SMPM, 27 Boulevard Jean Moulin 13005 Marseille

Salle : de thèse n° 2

Composition du jury proposé

M. L'Houcine OUAFIK	AMU - APMH	Directeur de thèse
M. Peter COOPMAN	INSERM, Institut de Recherche en Cancérologie à Montpellier	Rapporteur
M. Youssef ANOUAR	INSERM, Rouen	Rapporteur
Mme Aurélie TCHOGHANDJIAN AUPHAN	AMU, INP	Examinatrice
M. Kamel MABROUK	ICR, AMU	Invité

Mots-clés : Vaccination, Adrenomédulline, Croissance tumorale, Angiogenèse,

Résumé :

L'Adrenomédulline (AM) est un peptide pléiotrope dont les propriétés pro-angiogéniques, anti-apoptotiques et immunomodulatrices contribuent à la plasticité du microenvironnement tumoral. Surexprimée dans de nombreux cancers, l'AM agit à travers son récepteur Calcitonine Like Receptor Like (CLR), associé aux protéines Receptor Activity Modifying Protein-2 (RAMP2 et RAMP3), constituant un axe de signalisation clé du microenvironnement tumoral, impliqué dans la survie cellulaire et la néo-vascularisation. Nos travaux s'inscrivent dans la continuité d'études antérieures de notre équipe ayant montré que le traitement par des anticorps polyclonaux dirigés contre l'AM et ses récepteurs entraînait une inhibition significative de l'angiogenèse et de la croissance tumorale. Dans la perspective de renforcer et prolonger cette inhibition, nous avons conçu un peptide vaccinal de 100 acides aminés, nommé P100, intégrant des séquences immunogènes issues de l'AM et de ses récepteurs CLR, RAMP2 et RAMP3. Ce design vise à induire une immunité croisée dirigée simultanément contre le ligand et ses récepteurs, afin d'inhiber durablement l'angiogenèse et la prolifération tumorale. Dans les lignées murines B16F10 (mélanome) et GL261 (glioblastome), nous démontrons que l'axe AM-CLR/RAMP2/3 est exprimé et fonctionnel : la stimulation par AM induit une activation transitoire des voies MAPK et AKT, et favorise la migration cellulaire. Ces effets sont atténués par traitement aux anticorps anti-P100, suggérant une inhibition partielle de la

signalisation AM. Chez la souris C57BL/6, la vaccination au P100 induit une réponse humorale spécifique robuste et une augmentation des lymphocytes CD8+ circulants. Dans les modèles tumoraux, elle engendre une inhibition significative de la croissance tumorale, associée à une diminution de la vascularisation, une réduction de la prolifération, une augmentation de l'apoptose et un remaniement macrophagique. Ces résultats établissent la preuve de concept d'un vaccin thérapeutique ciblant le système de l'AM, combinant effet anti-angiogénique et activation immunitaire antitumorale. Cette approche innovante ouvre des perspectives prometteuses pour le développement d'immunothérapies ciblant l'AM dans les cancers solides.

LE DOYEN

Georges LEONETTI