

Avis de Soutenance

Madame Samantha CONTE

Soutiendra publiquement ses travaux de thèse intitulés

Modélisation de la myocardite immuno-médiée dans des cellules souches pluripotentes induites humaines (hiPSC) : étude de la signalisation inflammatoire et rôle des cellules endothéliales

dirigés par Madame Nathalie LALEVEE et Monsieur Denis PUTHIER

Soutenance prévue le **mardi 11 mars 2025** à 14h00

Lieu : Faculté de Pharmacie, 27 Bd Jean Moulin 13385 Marseille

Salle : de thèse - Faculté de pharmacie

Composition du jury proposé


Mme Nathalie LALEVEE	Aix Marseille Université	Directrice de thèse
M. Denis PUTHIER	Aix-Marseille Université	Co-directeur de thèse
M. Eric MOREL	Université Paris Saclay	Rapporteur
M. Jérôme THIREAU	Université de Montpellier	Rapporteur
Mme Florence SABATIER	Aix-Marseille Université	Président
Mme Claire CROLA DA SILVA	Université Lyon 1	Examinatrice

Mots-clés : Cardio-oncologie, Myocardite immuno-médiée, hiPSC-EC/CM, Interféron-gamma, Inflammasome NLRP3, Régulation transcriptionnelle

Résumé :

Les immunothérapies anticancéreuses de type inhibiteurs de points de contrôle immunitaire permettent de réactiver le système immunitaire pour combattre les cellules tumorales. Leur utilisation génère des effets indésirables immuno-médiés, dont des myocardites (MIM) létales dans 25-40 % des cas, et dont les mécanismes physiopathologiques demeurent mal compris. L'objectif de ma thèse a été d'utiliser des cellules souches pluripotentes induites provenant de patients ayant ou non déclaré une MIM, différenciées en cellules endothéliales (hiPSC-EC) et en cardiomyocytes (hiPSC-CM), pour étudier la réponse immunitaire et inflammatoire associée à la MIM. La comparaison des régulations transcriptomiques des hiPSC-EC et des hiPSC-CM a montré la très forte sensibilité des cellules endothéliales au traitement par les cytokines inflammatoires sécrétées au cours de la MIM, en particulier l'IFN- γ , comparé aux cardiomyocytes. Cette sensibilité se traduit par une plus forte mortalité des hiPSC-EC, associée à l'activation des caspases-1, -3 et -7, après stimulation. Une activation transcriptionnelle de la voie de l'inflammasome NLRP3, en réponse à l'IFN- γ , a été retrouvée dans les cellules cardiaques dérivées d'hiPSC, provenant de patients avec ou sans MIM. Ces cellules présentaient également des régulations spécifiques après stimulation. En conclusion, ces travaux montrent l'intérêt du modèle de cellules hiPSC différenciées en cellules cardiaques pour mieux comprendre les mécanismes physiopathologiques associés à la MIM. Ils mettent en avant le rôle important des cellules endothéliales dans cette cardiotoxicité, qui, par leur

hypersensibilité aux cytokines inflammatoires, faciliteraient l'infiltration des cellules immunitaires dans le tissu myocardique. Enfin, on retrouve dans ce modèle cellulaire l'activation de l'inflammasome NLRP3, identifié dans les biopsies endomyocardiques des patients ayant déclaré une MIM.

LE DOYEN

Georges LEONETTI