Avis de Soutenance

Madame Victoria HEIN

Biologie-Santé - Spécialité Oncologie

Soutiendra publiquement ses travaux de thèse intitulés

Cellules souches de glioblastome et gangliosides : vers de nouvelles approches thérapeutiques

dirigés par Madame Dominique FIGARELLA-BRANGER et Madame Emeline TABOURET

Thèse soutenue le ***vendredi 01 décembre 2023*** à 13h00
Lieu : 27 Boulevard Jean Moulin - Bâtiment médecine 13005 Marseille
Salle : de thèse n°2

Composition du jury proposé

Mme Dominique FIGARELLA-BRANGER	Aix-Marseille Université	Directrice de thèse
Mme Monique DOTENWIL	Université de Strasbourg	Rapporteure
M. Julien CHERFILS	Université de Nice	Rapporteur
Mme Emeline TABOURET	Aix-Marseille université	Co-directrice de thèse
M. Thierry VIROLLE	Université de Nice	Examinateur
M. Olivier CHINOT	Aix-Marseille Université	Président

Mots-clés : Glioblastome,Cellules souches cancéreuses,Gangliosides,GD3,Développement thérapeutique,

Résumé :

Les glioblastomes (GBM) sont les tumeurs cérébrales primitives les plus agressives et les plus fréquentes de l'adulte. Actuellement, il n'existe aucun traitement curatif et la survie médiane des patients est d'environ 15 mois. Cette résistance thérapeutique est multifactorielle mais notamment liée à la présence de cellules souches cancéreuses réfractaires aux traitements actuels. Notre équipe a précédemment démontré que les cellules de GBM reconnues par l'anticorps A2B5 ont un comportement souche, avec une capacité d'auto-renouvellement, de multipotence et d'initiation de tumeurs in vivo. L'anticorps A2B5 reconnaît différents gangliosides, principalement GT3 dont le précurseur est GD3. Notre objectif était de démontrer que GD3 est une cible pertinente pour les cellules souches de GBM (CSC de GBM). Nous avons utilisé des lignées de CSC de GBM déjà dérivées au laboratoire. Nous avons ensuite trié les cellules GD3+ de GBM de patients pour obtenir de nouvelles lignées de CSC de GBM. Nous avons montré que GD3 est exprimé dans les GBM ainsi que dans les CSC de GBM mais pas dans le cerveau sain. Ces lignées GD3+ présentent des propriétés souches, notamment la génération de neurosphères exprimant des marqueurs de cellules souches, la clonogénicité et la tumorigénicité après une greffe orthotopique. Nous avons également démontré que ces cellules GD3+ ont des propriétés de plasticité avec des capacités de différenciation et de dédifférenciation en fonction de leur milieu de culture. Ensuite, en utilisant le shST8SIA1 (GD3 synthase) dans des lignées de CSC de GBM, nous avons montré que la réduction

de l'expression de ST8SIA1 était associée à une diminution des propriétés souches. De plus, la réduction de l'expression de ST8SIA1/GD3 augmente la sensibilité au témozolomide. Dans l'ensemble, nos résultats suggèrent que GD3 et ST8SIA1 sont essentiels pour le maintien des propriétés des CSC de GBM. GD3 apparaît comme un marqueur de CSC de GBM très intéressant, ouvrant la voie à des développements thérapeutiques prometteurs pour les patients atteints de GBM.

LE DOYEN

Georges LEONETTI

Résumé

Les glioblastomes (GBM) sont les tumeurs cérébrales primitives les plus agressives et les plus fréquentes de l'adulte. Actuellement, il n'existe aucun traitement curatif et la survie médiane des patients est d'environ 15 mois. Cette résistance thérapeutique est multifactorielle mais notamment liée à la présence de cellules souches cancéreuses réfractaires aux traitements actuels. Notre équipe a précédemment démontré que les cellules de GBM reconnues par l'anticorps A2B5 ont un comportement souche, avec une capacité d'auto-renouvellement, de multipotence et d'initiation de tumeurs *in vivo*. L'anticorps A2B5 reconnaît différents gangliosides, principalement GT3 dont le précurseur est GD3. Notre objectif était de démontrer que GD3 est une cible pertinente pour les cellules souches de GBM (CSC de GBM). Nous avons utilisé des lignées de CSC de GBM déjà dérivées au laboratoire. Nous avons ensuite trié les cellules $GD3^+$ de GBM de patients pour obtenir de nouvelles lignées de CSC de GBM. Nous avons montré que GD3 est exprimé dans les GBM ainsi que dans les CSC de GBM mais pas dans le cerveau sain. Ces lignées $GD3^+$ présentent des propriétés souches, notamment la génération de neurosphères exprimant des marqueurs de cellules souches, la clonogénicité et la tumorigénicité après une greffe orthotopique. Nous avons également démontré que ces cellules $GD3^+$ ont des propriétés de plasticité avec des capacités de différenciation et de dédifférenciation en fonction de leur milieu de culture. Ensuite, en utilisant le shST8SIA1 (GD3 synthase) dans des lignées de CSC de GBM, nous avons montré que la réduction de l'expression de ST8SIA1 était associée à une diminution des propriétés souches. De plus, la réduction de l'expression de ST8SIA1/GD3 augmente la sensibilité au témozolomide. Dans l'ensemble, nos résultats suggèrent que GD3 et ST8SIA1 sont essentiels pour le maintien des propriétés des CSC de GBM. GD3 apparaît comme un marqueur de CSC de GBM très intéressant, ouvrant la voie à des développements thérapeutiques prometteurs pour les patients atteints de GBM.

Mots clés : Glioblastome, cellules souches cancéreuses, gangliosides, GD3, développement thérapeutique

Abstract

Glioblastomas (GBM) are the most aggressive and common primary brain tumors in adults. There is currently no curative treatment, and median survival is around 15 months. Therapeutic resistance is multifactorial but is especially linked to the presence of cancer stem cells that are refractory to current treatments. Our team has previously demonstrated that GBM cells recognized by the A2B5 antibody exhibit stem-like behavior, with the capacity for self-renewal, multipotency and tumor initiation in vivo. A2B5 antibody recognizes multiple gangliosides, mainly GT3 whose precursor is GD3. Our aim was therefore to demonstrate that GD3 is a relevant target for glioblastoma stem cells. We used GBM stem cell lines already derived in the laboratory. We then sorted $GD3^+$ GBM cells from patients to obtain new GBM stem cell lines. We show that GD3 is expressed in GBM as well as in GBM stem cell but not in healthy brain. These $GD3^+$ lines display stem-like properties, including the generation of neurospheres expressing stem cell markers, clonogenicity and tumorigenicity after orthotopic transplantation. We also demonstrated that these $GD3^+$ cells have plasticity properties with differentiation and dedifferentiation capabilities depending on their culture medium. Then, using shST8SIA1 (GD3 synthase) in GBM stem cell lines, we showed that reduced ST8SIA1 expression was associated with decreased stemness properties. Furthermore, reduced ST8SIA1/GD3 expression increased sensitivity to temozolomide. Overall, our results suggest that GD3 and ST8SIA1 are essential for the maintenance of GBM stem cell properties. GD3 appears to be a very interesting GBM stem cell marker, paving the way for promising therapeutic developments for GBM patients.

Keywords : Glioblastoma, cancer stem cells, gangliosides, GD3, therapeutic development