

Avis de Soutenance

Madame Alix JAEGER

Biologie-Santé - Spécialité Oncologie

Soutiendra publiquement ses travaux de thèse intitulés

Rôle de la Protéine Tyrosine Kinase 7 (PTK7) dans la fonction des cellules dendritiques

dirigés par Monsieur Jean-paul BORG

Soutenance prévue le **mercredi 20 novembre 2024** à 14h00

Lieu : 27 Bd Lei Roure, 13009 Marseille

Salle : de bibliothèque

Composition du jury proposé


M. Jean-paul BORG	Centre de Recherche en Cancérologie de Marseille (CRCM)	Directeur de thèse
Mme Géraldine SCHLECHT-LOUF	Université Paris-Saclay	Rapporteuse
Mme Paula MICHEA	Centre de Recherche en Cancérologie de Marseille (CRCM)	Co-encadrante de thèse
M. Michael HAHNE	Institut de Génétique Moléculaire de Montpellier (IGMM)	Rapporteur
Mme Elena TOMASELLO	Centre de recherche en Immunologie de Marseille (CIML)	Examinatrice
M. Fernando SEPULVEDA	Institut Imagine	Examineur
M. Aitor GONZALEZ	Theories and Approaches of Genomic Complexity (TAGC)	Invité

Mots-clés : PTK7, Cellules dendritiques, Immunité, Cancer, Cellules de Langerhans, Présentation antigénique

Résumé :

La Protéine Tyrosine Kinase 7 (PTK7) est un récepteur de surface cellulaire impliqué dans les voies de signalisation Wnt, essentielle pour le développement embryonnaire et l'homéostasie des tissus adultes. PTK7 est surexprimé dans de nombreux cancers humains, où il favorise la prolifération cellulaire, un phénotype pro-métastatique et la résistance aux traitements, ce qui est associé à un mauvais pronostic. Des approches thérapeutiques ciblant PTK7, telles que les conjugués anticorps-médicament (ADC) et les cellules CAR-T, ont montré des résultats prometteurs en inhibant la croissance tumorale et en prolongeant la survie dans des modèles de xénogreffes. Récemment, PTK7 a été détecté à la surface des cellules dendritiques (DC) humaines infiltrant les tumeurs ainsi que dans le sang de personnes saines. Cependant, les fonctions de PTK7 dans les DC demeurent largement inexploitées. Compte tenu des fonctions immunorégulatrices et pro-tumorales de l'activation de la voie Wnt/ β -caténine dans les DC, il est possible que PTK7, un acteur de cette voie,

joue un rôle similaire dans les fonctions des DC. Notre étude a permis de démontrer pour la première fois que PTK7 est exprimée par les DC chez la souris. Nous avons notamment montré que les cellules de Langerhans (LC) expriment PTK7 de manière endogène dans la peau et dans les ganglions cutanés. D'autres sous-types de DC, tels que les cDC1, cDC2, et les DNDC, peuvent également exprimer PTK7 selon le contexte physiopathologique. Notamment, nous avons observé une expression de PTK7 sur les cDC1 et cDC2 infiltrant les tumeurs de mélanome B16. Pour surmonter les défis techniques liés à la rareté des DC in vivo, nous avons mis au point un modèle de génération de DC in vitro à partir de cellules de moelle osseuse (BMDC) exprimant PTK7. Ces travaux ont identifié FLT3L et Notch DL1 comme des candidats pour l'induction de l'expression de PTK7 à la surface des DC. Par ailleurs, nous avons établi un modèle murin transgénique unique, dans lequel les DC (CD11c+) sont spécifiquement déficientes en PTK7 (CD11c-cre x PTK7 lox) afin d'étudier les conséquences de la perte de PTK7 in vivo. Grâce à ces outils, nous avons exploré l'impact de l'expression ou de l'absence de PTK7 sur les fonctions des DC, et avons mis en évidence plusieurs découvertes clés : 1 - L'expression de PTK7 est associée à un profil de maturation distinct, notamment caractérisé par une anti-corrélation de l'expression de PD-L1. 2 - PTK7 est un marqueur de DC ayant récemment migré. Les LC et BMDC PTK7+ présentent un niveau d'expression accru de CCR7. De plus, dans un modèle de sensibilisation cutanée, nous avons observé que les LC ayant récemment migré de la peau vers les ganglions lymphatiques cutanés après une exposition à des allergènes chimiques sont enrichies en PTK7, atteignant jusqu'à 100% de cellules PTK7+ dans ces ganglions. 3 - PTK7 serait un marqueur de populations de DC/LC aux fonctions tolérogéniques, caractérisées par une capacité accrue à induire des lymphocytes T (LT) régulateurs (Treg) in vitro, particulièrement en présence de TGF β . Ces DC PTK7+ inhibent également la prolifération et l'activation des LT CD8+ et CD4+ in vitro, tout en favorisant l'induction de PD-1 à la surface des LT. Notre étude offre de nouvelles perspectives dans la compréhension des fonctions des cellules dendritiques, avec des implications potentielles pour l'identification et le ciblage spécifique des populations de DC tolérogéniques grâce à l'expression de PTK7. Elle pose les bases pour des recherches futures visant à explorer le rôle de PTK7 dans les DC dans différents contextes pathologiques et à évaluer son potentiel thérapeutique.

LE DOYEN

Georges LEONETTI