

# Avis de Soutenance

Madame Elodie METAY

Biologie-Santé - Spécialité Oncologie

Soutiendra publiquement ses travaux de thèse intitulés

*Ciblage des voies métaboliques associées à la réponse au FOLFIRINOX dans l'adénocarcinome canalaire pancréatique*

dirigés par Madame Sophie VASSEUR

Soutenance prévue le **mercredi 11 décembre 2024** à 14h00

Lieu : 163 Avenue de Luminy, Bâtiment l'hexagone, 13009 Marseille

Salle : Auditorium

## Composition du jury proposé

Mme Sophie VASSEUR	Aix Marseille Université - CRCM	Directrice de thèse
M. Frédéric BOST	Centre Méditerranéen de Médecine Moléculaire (C3M)	Rapporteur
Mme Corinne BOUSQUET	Centre	Rapporteuse
Mme Johanna CHICHE	Centre Méditerranéen de Médecine Moléculaire (C3M)	Examinatrice
M. Brice CHANEZ	Institut Paoli-Calmettes	Examineur

**Mots-clés :** Cancer, Adaptations métaboliques, Chimiothérapie, Microenvironnement, Pancréas,

## Résumé :

Le cancer du pancréas (ADKP) représente l'une des formes de cancer les plus mortelles, avec une incidence croissante et un taux de survie à cinq ans de 12 %, en raison de la faible efficacité des traitements et de la résistance à la chimiothérapie. Le microenvironnement tumoral (MET) est une caractéristique unique de l'ADKP et contribue à la chimiorésistance des cellules tumorales (CTs) en fournissant une protection physique et moléculaire. L'exposition de l'ADKP à la chimiothérapie induit des changements métaboliques dans les CTs qui favorisent la chimiorésistance, notamment par le biais de la communication entre le MET et les CTs. Ce projet vise à comprendre comment ce remaniement métabolique des CTs contribue à l'acquisition de la résistance au FOLFIRINOX (FFX-R) dans les PDAC. Sur la base de profils transcriptomiques d'ADKP provenant de modèles murins PDX traités par FFX, nous avons identifié des voies dépendantes du pyruvate, telles que son transport dans les mitochondries, qui favorisent un phénotype sensible au FFX (FFX-S) des CTs. En utilisant des modèles sphéroïdes de CTs humaines dérivées d'ADKP, des inhibiteurs métaboliques et des outils de silençage génétique traçables, nous examinons la réponse des CTq au FFX en association avec leur phénotype métabolique (approches de métabolomique ciblée et de traçage métabolique). Nous avons montré que le « Mitochondrial Pyruvate Transporter 2 » (MPC2) est régulé à la hausse dans les sphéroïdes d'ADKP sensibles au FFX (FFX-S) et que le blocage du métabolisme du pyruvate dépendant du MPC, tout en maintenant le métabolisme du pyruvate indépendamment de son entrée dans les mitochondries via le MPC, favorise la FFX-R. Ainsi, la FFX-R est associée à un flux de pyruvate vers d'autres voies métaboliques. Aucun changement dans la production de lactate n'a été

déecté, ce qui suggère que le pyruvate n'est pas converti en lactate lorsque son entrée dans la mitochondrie est bloquée par l'inhibition de la MPC. Cependant, le pyruvate pourrait être converti en alanine qui, une fois transférée dans les mitochondries, suivrait les flux métaboliques associés à la FFX-R.

**LE DOYEN**  
  
**Georges LEONETTI**