

Avis de Soutenance

Madame Chloé PETITPAS

SCIENCES DU VIVANT Biologie du Cancer

Soutiendra publiquement ses travaux de thèse intitulés

Etude du rôle du micro-environnement immunitaire sur le développement précancéreux à la zone de transition anorectale

dirigés par Madame Géraldine GUASCH GRANGEON

Soutenance prévue le **vendredi 10 octobre 2025** à 13h00

Lieu : Centre de Recherche en Cancérologie de Marseille Bâtiment Z 27 Boulevard Leï Roure 13009
Marseille
Salle : Bibliothèque

Composition du jury proposé


Mme Géraldine GUASCH GRANGEON	INSERM - Centre de Recherche en Cancérologie de Marseille (CRCM)	Directrice de thèse
Mme Chloé FÉRAL	Institute for Research on Cancer and Aging, Nice (IRCAN)	Rapporteuse
M. Vincent GUEN	Centre de Recherche en Cancérologie et Immunologie Intégrée Nantes Angers (CRCI2NA)	Rapporteur
M. Julien MARIE	INSERM - Centre de Recherche en Cancérologie de Lyon	Examineur

Mots-clés : zone de transition, microenvironnement immunitaire, initiation tumorale, modèle murin, organoïde,

Résumé :

Il existe chez l'Homme des régions où deux épithéliums différents se rencontrent. Elles sont appelées « zones de transition » (ZT). La ZT anorectale joint les épithéliums stratifiés du canal anal et glandulaires du rectum. Elle abrite des cellules souches réparant les blessures dues aux stress mécaniques et inflammatoires quotidiens grâce à leur grande plasticité. La ZT anorectale demeure dans un état pré-lésionnel et est enrichie en cellules immunes. Cette ZT est fortement associée au cancer : 85% des carcinomes anaux y sont localisés. Ces tumeurs peuvent exprimer l'oncogène KRASG12D, sont invasives et métastatiques. Les mécanismes responsables de la tumorigenèse à la ZT anorectale restent inconnus. Leur compréhension permettrait de mieux appréhender la réponse aux traitements. Nous avons donc voulu comprendre les mécanismes précoces du développement tumoral à la ZT anorectale. Nous avons mis au point un modèle murin récapitulant les stades précoces du développement tumoral à la ZT anorectale : normal, hyperplasie, dysplasie de bas grade et carcinome in situ. Ce modèle repose sur l'expression inductible de l'oncogène KRASG12D par les cellules de la ZT anorectale combinée à des blessures mécaniques chroniques. Des séquençages d'ARNs sur cellules uniques (scRNAseq) ont été réalisés sur les régions anorectales à

chacun des stades, révélant les composantes épithéliales et immunes durant la progression tumorale. Nous avons identifié par analyse bio-informatique qu'une population de lymphocytes T $\gamma\delta$ sécrétaient de l'Interleukine-17A (IL-17A), candidat impliqué dans la tumorigenèse. Nous avons validé le rôle fonctionnel de l'IL-17A dans la tumorigenèse en le bloquant in vivo durant le développement tumoral et en modulant sa présence dans des cultures organoïdes dérivées de ZT anorectales murines à chaque stade tumoral. Nous avons confirmé que l'activation répétée des mécanismes cellulaires de réparation de l'épithélium suite à des blessures chroniques induisaient la tumorigenèse à la ZT anorectale. En effet, l'IL-17A recrute des neutrophiles dont une sous-population pro-inflammatoire favorisant le développement tumoral. Ces neutrophiles communiquent avec l'épithélium par un axe CXCR2/CXCL5/CXCL7, deux cytokines sécrétées par l'épithélium en réponse à l'IL-17A. Nous avons donc établi que la tumorigenèse à la ZT anorectale pouvait s'établir en réponse aux agressions multiples et quotidiennes que subit cette région via un axe pro-inflammatoire IL-17A/Neutrophiles.

LE DOYEN

Georges LEONETTI