

Avis de Soutenance

Madame Emma DER KAZARIAN

RECHERCHES BIOMEDICALES Oncologie

Soutiendra publiquement ses travaux de thèse intitulés
*la récurrence du cancer du sein triple négatif : paradoxe épistémologique de la chimiosensibilité à la
résistance acquise*

Travaux dirigés par Monsieur CHRISTOPHE GINESTIER

Soutenance prévue le **vendredi 25 septembre 2026** à 10h30

Lieu : Institut Paoli Calmettes 232 Boulevard de Sainte Marguerite, 13009 Marseille

Salle : Amphithéâtre IPC2

Composition du jury proposé

M. Christophe GINESTIER	Directeur de recherche	Inserm, CRCM - Centre de Recherche en Cancérologie de Marseille	Directeur de thèse
Mme Julie PANNEQUIN	Directrice de recherche	CNRS - IGF	Rapporteuse
M. William JACOT	Professeur des universités - praticien hospitalier	Université de Montpellier - ICM Institut de Recherche en Cancérologie de Montpellier	Rapporteur
M. Brice CHANEZ	Praticien hospitalier	Institut Paoli Calmettes, CRCM - Centre de Recherche en Cancérologie de Marseille	Examineur
Mme Emmanuelle CHARAFE	AMU, IPC	Invitée	

Mots-clés : Récidive, plasticité cellulaire, cancer du sein, résistance thérapeutique, PDX, scRNAseq

Résumé :

Le cancer du sein triple négatif (TNBC) représente un paradoxe thérapeutique singulier : chimiosensible en situation initiale, il récidive précocement avec une fréquence et une résistance qui contredisent l'optimisme de la réponse initiale. Ce travail explore les mécanismes de cette récurrence à travers une démarche intégrative, en combinant modèles expérimentaux de xénogreffe dérivée de patient (PDX) soumis à une chimiothérapie anthracycline-cyclophosphamide (AC) séquentielle, et transcriptomique à cellule unique (scRNA-seq/CITE-seq). Après contextualisation épistémologique et clinique du TNBC, ce travail développe une lecture évolutive de la récurrence articulant niveaux génétique, transcriptionnel et épigénétique. La récurrence y est envisagée non comme un simple retour à l'état pathologique initial, mais comme la stabilisation progressive d'un état transcriptionnel émergent, produit de l'interaction entre sélection clonale, plasticité cellulaire et mémoire

épigénétique. Les résultats expérimentaux établissent que dans notre modèle, à la troisième récurrence, la résistance à la chimiothérapie AC est stable, héritable, et ne résulte pas d'un remplacement clonal complet. Deux clones génomiquement distincts (identifiés par InferCNV) convergent vers un même état transcriptionnel résistant, documenté par une homogénéité accrue des cellules du clone majoritaire (coefficient de KNN réduit). L'analyse pseudo-temporelle (pSupertime) révèle une trajectoire unidirectionnelle en trois phases : un module précoce de tolérance au stress (CRYAB, VIM, KRT19), un module intermédiaire transitoire de réponse au stress (FOS, JUN, HSPA1A), et un module tardif de résistance stabilisée (AKR1C1, AKR1C2, SQLE, TOP2A). L'analyse GSEA Hallmark, le scoring des méta-programmes pan-cancer, l'interférence de réseaux régulateurs (SCENIC) et le crible de perturbation In Silico (scTenifoldKnk) convergent vers une configuration de résistance multidimensionnelle dominée par la reprogrammation mésenchymateuse, le métabolisme oxydatif mitochondrial, la détoxification et l'hyperactivation de l'appareil traductionnel

Summary:

Triple-negative breast cancer (TNBC) represents a singular therapeutic paradox: initially chemosensitive, it recurs early with a frequency and resistance that contradict the optimism of the initial response. This work explores the biological mechanisms of TNBC recurrence through an integrative approach, combining patient-derived xenograft (PDX) models subjected to sequential anthracycline-cyclophosphamide (AC) chemotherapy with single-cell transcriptomics (scRNA-seq/CITE-seq). Following epistemological and clinical contextualisation, this work develops an evolutionary reading of recurrence articulating genetic, transcriptional and epigenetic levels. Recurrence is conceptualised not as a return to the initial pathological state, but as the progressive stabilisation of an emergent transcriptional state, produced by the interaction of clonal selection, cellular plasticity and epigenetic memory. Experimental results establish that in our model, at the third recurrence, AC chemotherapy resistance is stable, heritable, and does not result from complete clonal replacement. Two genomically distinct clones (identified by InferCNV) converge onto the same resistant transcriptional state, documented by increased homogeneity of majority-clone cells (reduced KNN mixing coefficient). Pseudotemporal analysis (pSupertime) reveals a unidirectional trajectory in three phases: an early stress-tolerance module (CRYAB, VIM, KRT19), a transient intermediate stress-response module (FOS, JUN, HSPA1A), and a late stabilised-resistance module (AKR1C1, AKR1C2, SQLE, TOP2A). Hallmark GSEA, pan-cancer meta-program scoring, regulon inference (SCENIC) and In Silico perturbation screening (scTenifoldKnk) converge toward a multidimensional resistance configuration dominated by mesenchymal reprogramming, mitochondrial oxidative metabolism, drug detoxification, and hyperactivation of the translational apparatus.

LE DOYEN

Georges LEONETTI