

Avis de Soutenance

Madame Maëlle PICARD

SCIENCES DU VIVANT Immunologie

Soutiendra publiquement ses travaux de thèse intitulés

Fibroblastes, régulateurs clés de l'écosystème depuis l'inflammation chronique de l'intestin à la progression métastatique du cancer colorectal ; potentiels biomarqueurs prédictifs et cibles thérapeutiques

Travaux dirigés par Madame Emilie MAMESSIER et Monsieur François BERTUCCI

Soutenance prévue le **vendredi 02 octobre 2026** à 14h00

Lieu : Institut Paoli-Calmette, 27 Boulevard Lei Roure, 13009 Marseille, France.

Salle : IPC2

Composition du jury proposé

Mme Emilie MAMESSIER	Chargée de recherche	CRCM - Centre de Recherche en Cancérologie de Marseille, Aix-Marseille Université	Directrice de thèse
M. Benjamin GIBERT	Chargé de recherche	CRCL - CENTRE DE RECHERCHE EN CANCÉROLOGIE DE LYON, Université de Lyon 1	Rapporteur
Mme Julie PANNEQUIN	Directeur de recherche	IGF - Institut de Génomique Fonctionnelle, Université de Montpellier	Rapporteuse
Mme Sophie MOUILLET-RICHARD	Directeur de recherche	Centre de Recherche des Cordeliers, Université Paris Descartes	Président
M. François BERTUCCI	Professeure des universités - praticienne hospitalière	CRCM - Centre de Recherche en Cancérologie de Marseille, Aix-Marseille Université	Co-directeur de thèse
M. Michael HAHNE	Institut de Génétique moléculaire de Montpellier	Invité	

Mots-clés : Fibroblastes, Ecosystème, Maladie inflammatoires chroniques de l'intestin, Cancer colorectal, Métastases hépatique de cancer colorectal, Translationnel

Résumé :

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) augmentent le risque de cancer colorectal (CCR), dont les métastases hépatiques (MH-CCR) constituent la principale cause de mortalité. Le continuum de l'oncogenèse du CCR repose des interactions cellulaires étroites au sein de l'écosystème. Les fibroblastes y jouent un rôle central, de l'inflammation chronique à la progression tumorale et l'invasion métastatique. Cette thèse explore l'implication de ces populations vis-à-vis de leur écosystème dans chacune de ces étapes et questionne leur potentiel prédictif et thérapeutique. Nous avons étudié les MICI, dont la chronicité reste mal comprise. Les fibroblastes ainsi que les cils primaires contribuent à l'inflammation. Les fibroblastes sont des cellules plastiques et sensibles aux signaux du microenvironnement, qui sont captés par les cils primaires. Pour évaluer le rôle du cil primaire chez les fibroblastes dans l'initiation des MICI, le colon de souris, dont cette population était déléetée pour cette structure, ont été analysés par snRNAseq. Cette analyse a révélé des modifications quantitatives et qualitatives du paysage mésenchymateux, incluant une polarisation vers l'inflammation et l'expression de facteurs du complément. Aussi, l'écosystème des souris déléetées présentait une perméabilité vasculaire accrue, une prolifération épithéliale perturbée et une sécrétion de cytokines chez les entérocytes. Ensemble, ces polarisations inflammatoires induites par la perte du cil primaire prédisposent aux MICI. Ensuite, nous avons étudié le CCR, caractérisé par une surexpression de B7-H3. Son rôle ambivalent et ses ligands inconnus, induisent une sous-estimation de son potentiel thérapeutique. B7-H3 est exprimé par les fibroblastes, sans que son rôle ni la nature des sous-types qui l'expriment soit connus. Afin d'outrepasser cette lacune et d'évaluer l'impact biologique des thérapies ciblant cette molécule, nous avons déployé une approche intégrative spatiale et à l'échelle de la cellule unique. Deux populations, des péricytes et des myofibroblastes avec chacun leurs spécificités, expriment B7-H3. Ces myofibroblastes sont un facteur indépendant de mauvais pronostic. De plus, ils apparaissent dès le stade inflammatoire, suggérant un potentiel de biomarqueur précoce. Cette étude a démontré le potentiel des thérapies basées sur B7-H3 vis-à-vis de la destruction du compartiment mésenchymateux, responsable du mauvais pronostic de certains CCR. Enfin, les options thérapeutiques ne sont pas adaptées aux MH-CCR si bien que les patients rechutent dans la plupart des cas, parfois précocement. Afin d'identifier de nouvelles cibles thérapeutiques, nous avons décrit l'écosystème des MH-CCR par snRNAseq. L'atlas réalisé a révélé la présence de cellules épithéliales invasives, de vaisseaux perméables, d'immunosuppression, ainsi que de fibroblastes pro-tumoraux. En comparant les écosystèmes de patients rechutant précocement ou non, un sous-type de myofibroblastes a été identifié comme associé au risque de rechute précoce. Ce sous-type était notamment impliqué dans la dissémination tumorale ainsi que la perméabilité vasculaire, suggérant un potentiel en tant que biomarqueur prédictif et cible thérapeutique. Dans leur ensemble, ces travaux mettent en évidence la contribution des fibroblastes aux différentes étapes du continuum de l'oncogenèse du CCR, et soulignent l'intérêt de mieux caractériser le compartiment mésenchymateux afin d'identifier de nouveaux biomarqueurs et cibles thérapeutiques.

Summary:

Inflammatory bowel diseases (IBD) increase the risk of colorectal cancer (CRC), for which liver metastases (LM-CRC) are the leading cause of mortality. The continuum of CRC oncogenesis relies on close cellular interactions within the ecosystem. Fibroblasts play a central role in this process, from chronic inflammation to tumor progression and metastatic invasion. This thesis explores the involvement of these cell populations within their ecosystem at each of these stages and examines their predictive and therapeutic potential. We studied IBD, the chronicity of which remains poorly understood. Fibroblasts and primary cilia both contribute to inflammation. Fibroblasts are plastic cells that are sensitive to signals from the microenvironment, which can be detected by primary cilia. To assess the role of primary cilia in fibroblasts in the initiation of IBD, the colons of mice in which this cell population was deleted for this structure were analyzed by snRNA-seq. This analysis revealed quantitative and qualitative changes in the mesenchymal landscape, including a shift

toward inflammation and the expression of complement factors. Furthermore, the microenvironment of the knockout mice exhibited increased vascular permeability, disrupted epithelial proliferation, and cytokine secretion by enterocytes. Together, these inflammatory shifts induced by the loss of primary cilia predispose to IBD. Next, we studied CRC, which is characterized by overexpression of B7-H3. Its ambivalent role and unknown ligands have led to an underestimation of its therapeutic potential. B7-H3 is expressed by fibroblasts, although neither its role nor the nature of the subtypes that express it are known. To address this gap and assess the biological impact of therapies targeting this molecule, we employed an integrative, spatial, single-cell approach. Two distinct populations—pericytes and myofibroblasts, each with their own specific characteristics—express B7-H3. These myofibroblasts are an independent predictor of poor prognosis. Furthermore, they appear at the inflammatory stage, suggesting potential as an early biomarker. This study demonstrated the potential of B7-H3-based therapies to target the mesenchymal compartment, which is responsible for the poor prognosis of certain CRC. Finally, treatment options are not well suited for LM-CRC, so patients relapse in most cases, sometimes early on. To identify new therapeutic targets, we characterized the LM-CRC ecosystem using snRNA-seq. The resulting atlas revealed the presence of invasive epithelial cells, permeable blood vessels, immunosuppression, and pro-tumoral fibroblasts. By comparing the ecosystems of patients who relapsed early with those who did not, a subtype of myofibroblasts was identified as associated with the risk of early relapse. This subtype was notably involved in tumor dissemination and vascular permeability, suggesting its potential as a predictive biomarker and therapeutic target. Taken together, these studies highlight the role of fibroblasts in the various stages of the CRC oncogenesis continuum and underscore the importance of better characterizing the mesenchymal compartment in order to identify new biomarkers and therapeutic targets.

LE DOYEN

Georges LEONETTI