

## AVIS DE PRESENTATION ORALE DES TRAVAUX

Mme AURELIE TCHOGHANDJIAN présente ses travaux en soutenance le :

**Lundi 27 janvier 2020 de 14h00 à 16h30**

**Salle de thèse n°2  
1<sup>er</sup> étage – aile bleue  
Faculté des Sciences Médicales et Paramédicales  
Campus Santé - Timone**

\*\*\*\*\*

27 Boulevard Jean Moulin  
13385 MARSEILLE Cedex 05

en vue de l'obtention du diplôme : **Habilitation à Diriger des Recherches en Médecine**

La soutenance est publique.

Unité de recherche : Institut de Neurophysiopathologie

### Membres du jury

Nom	Qualité	Etablissement	Rôle
M. NICOLAS ANDRE	PROFESSEUR DES UNIVERSITES	UNIVERSITE D'AIX-MARSEILLE	Rapporteur du jury
Mme MONIQUE DONTENWILL	DIRECTEUR DE RECHERCHE	UNIVERSITE STRASBOURG	Rapporteur du jury
M. FRANCOIS DUCRAY	PROFESSEUR DES UNIVERSITES	UNIVERSITE LYON 1	Rapporteur du jury
Mme DOMINIQUE FIGARELLA-BRANGER	PROFESSEUR DES UNIVERSITES	UNIVERSITE D'AIX-MARSEILLE	Membre du jury
Mme EMMANUELLE HUILLARD	CHARGE DE RECHERCHE	UNIVERSITE PARIS 6	Membre du jury
M. JEAN-LOUIS MEGE	PROFESSEUR DES UNIVERSITES	UNIVERSITE D'AIX-MARSEILLE	Tuteur

Le Doyen

  
Georges LEONETTI



## Résumé de travaux

Mon travail de thèse dans le laboratoire du Pr Figarella-Branger (CRO2, équipe 4, faculté de Médecine la Timone, Marseille), a consisté en la recherche de cellules souches dans les gliomes. Les gliomes sont les tumeurs du système nerveux central les plus fréquentes et pourtant leur histogenèse reste encore mal connue. La théorie des cellules souches propose que les tumeurs gliales proviennent de la transformation maligne de cellules souches contenues dans le tissu sain. Afin de préciser l'origine cellulaire des astrocytomes pilocytiques des voies optiques (AP, tumeurs souvent bénignes de grade I d'après la classification de l'OMS) et des glioblastomes (GB, tumeurs malignes de grade IV d'après la classification de l'OMS), j'ai recherché une population de cellules souches cancéreuses (CSC) dans ces tumeurs.

Dans le cadre d'un premier stage post-doctoral, j'ai poursuivi mes travaux au sein de l'équipe du Dr G. Rougon (INT, la Timone, Marseille, anciennement IBDML, Luminy, Marseille) où j'ai étudié le comportement *in vivo* et *in vitro* des lignées dérivées des cellules A2B5<sup>+</sup> de GB de topographies différentes.

Afin d'approfondir mes connaissances sur les approches cellulaires et thérapeutiques, j'ai décidé de rejoindre en juillet 2010 le laboratoire du Pr S. Fulda (Institut de cancérologie expérimentale pédiatrique, Francfort, Allemagne) spécialisé dans l'étude des voies de signalisation apoptotiques et dans le développement de thérapies moléculaires ciblées. Dans ce cadre, j'ai travaillé sur un projet nouvellement développé dans cette équipe en m'intéressant au rôle non-apoptotique des inhibiteurs de l'apoptose (IAP).

Le microenvironnement tumoral est essentiel à la croissance tumorale. Ainsi, dans le cadre d'un troisième stage post-doctoral dans l'équipe des Pr Figarella-Branger et Ouafik (CRO2, équipe 4, faculté de Médecine la Timone, Marseille), je me suis intéressée essentiellement à la régulation du microenvironnement tumoral et dans les GB (angiogénèse) et dans les gliomes de bas grade (hypoxie). Le projet que je développe maintenant en tant que Chargée de Recherche depuis 2018 dans l'équipe du Pr Figarella-Branger dans l'Institut de Neurophysiopathologie (INP) consiste en mettre en évidence et à tester des molécules qui pourraient avoir une action sur les cellules tumorales incluant les cellules souches cancéreuses et les cellules du microenvironnement tumoral. Afin de développer des molécules plus rapidement et plus efficacement, je développe un modèle murin qui permet de déterminer directement *in vivo* l'action multi-cible d'une molécule sur les différents compartiments cellulaires. Pour cela j'utilise la microscopie intravitale bi-photonique qui permet d'imager dans le temps et l'espace la croissance tumorale dans des modèles murins transgéniques dont les cellules d'intérêt sont fluorescentes. Dans ce projet j'utilise les mimétiques de Smac qui sont des antagonistes des inhibiteurs de l'apoptose capable d'effets apoptotiques et non-apoptotiques. Par une approche kinomique, je cherche à mettre en évidence des voies de signalisation à inhiber afin d'améliorer la réponse aux mimétiques de Smac en vue d'une combinaison de traitement. Enfin, je développe un modèle *in vitro* 3D et un modèle syngénique de cellules souches cancéreuses de GB qui seraient plus représentatifs des GB humains et compatibles avec des tests pharmacologiques reproductibles.