Graduate Research School université de BORDEAUX

Avis de soutenance

Madame Camille DANTZER

Biologie Cellulaire et Physiopathologie

Soutiendra publiquement ses travaux de thèse intitulés

Implication des exosomes et des chimiokines dans l'évasion immunitaire des carcinomes hépatocellulaires mutés pour la ß-caténine

dirigés par Madame Clotilde BILLOTTET

Soutenance prévue le ***vendredi 15 décembre 2023*** à 14h00
Lieu : Site Carreire, bâtiment BBS 146 rue Léo Saignat, case postale 10, 33076 Bordeaux
Salle : Amphithéâtre bâtiment BBS

Composition du jury :

Mme Clotilde BILLOTTET	UMR U1312 Inserm - Université de Bordeaux	Directrice de thèse
M. Pierre-Emmanuel RAUTOU	UMR 1149 Inserm – Université Paris Diderot – ERL CNRS 8252	Rapporteur
M. Damien GREGOIRE	Institut de Génétique Moléculaire de Montpellier CNRS	Rapporteur
Mme Pascale DUFOURCQ	UML 1034 Inserm - Université de Bordeaux	Examinatrice

Mots-clés : cancer, beta-caténine, microenvironnement tumoral, exosomes, chimiokines, foie

Résumé :
Le carcinome hépatocellulaire (CHC) est la plus fréquente des tumeurs primitives du foie chez l'adulte. Il représente le sixième cancer le plus fréquent dans le monde et la quatrième principale cause de décès liés au cancer. Le CHC demeure une pathologie de mauvais pronostic dont le diagnostic est souvent tardif associé à un manque de thérapies efficaces. Il y a donc un besoin urgent d'identifier de nouvelles cibles thérapeutiques pour améliorer le traitement des CHC. L'immunothérapie apparait comme une nouvelle ère en plein essor dans le CHC et récemment l'association en première ligne d'immunothérapies avec des anticorps anti-angiogéniques a mis en évidence un bénéfice certain en survie globale confirmant l'intérêt de l'immunothérapie dans le CHC. Cependant plusieurs études récentes ont montré que certains types de CHC notamment mutés pour la β-caténine ont un environnement dépourvu d'infiltrats immunitaires, rendant les tumeurs résistantes à l'immunothérapie. En tant qu'oncogène, la β-caténine est capable de mettre en place un microenvironnement qui va conditionner l'agressivité de la tumeur notamment en favorisant l'évasion immunitaire et la résistance à l'immunothérapie. Cependant, la façon dont les cellules tumorales déclenchent les cascades immunosuppressives n'est pas encore complètement comprise. Nos résultats suggèrent que dans le CHC la β-caténine mutée engendre un défaut de sécrétion d'exosomes et de production de chimiokines dans des modèles cellulaires humains de cancer du foie et dans des cohortes de patients atteints de CHC. Or ces deux facteurs sont essentiels pour la communication intercellulaire et sont de plus en plus considérés comme des composants importants du microenvironnement tumoral et donc de l'immunité tumorale. En effet, nous avons identifié de nouvelles cibles réprimées par la β-caténine mutée : 2 protéines impliquées dans la biogenèse des exosomes : Rab27A et Syndecan-4, et de 2 chimiokines : CCL20 et CXCL16. Notre hypothèse est que l'échappement immunitaire observé dans les CHC mutées pour la β-caténine pourrait être la résultante d'une diminution de la production d'exosomes et de chimiokines par les cellules tumorales. Ces deux éléments pourraient conduire à un recrutement défectueux des leucocytes, rendant ces tumeurs pauvres en infiltrats immunitaires et résistantes à l'immunothérapie. Nos résultats apportent de nouvelles connaissances sur l'impact des mutations de la ß-caténine sur le

microenvironnement tumoral et permettraient de mettre en place, à partir des biopsies liquides, un nouvel outil de stratification des patients atteints de CHC pour la réponse aux immunothérapies.