Graduate Research School / université de BORDEAUX

Avis de soutenance

Madame Lydia DIF

Biologie du cancer

Soutiendra publiquement ses travaux de thèse intitulés

LA FASCINE-1 EN TANT QUE CIBLE THERAPEUTIQUE DANS L'HEPATOBLASTOME

dirigés par Madame Violaine MOREAU

Soutenance prévue le ***mardi 2 juillet 2024*** à 14h00
Lieu : 2 rue Hoffmann Martinot BBS Université de Bordeaux 33076 CEDEX Bordeaux
Salle : Amphithéâtre BBS

Composition du jury :

Mme Violaine MOREAU	Université de Bordeaux	Directrice de thèse
M. Matias AVILA	Université de Navarre	Rapporteur
M. Enzo LALLI	Université Cote d'azur	Rapporteur
Mme Isabelle SAGOT	Université de Bordeaux	Examinatrice
M. Sebastien PAPOT	Université de Poitiers	Examinateur

Mots-clés : Hépatoblastome, Fascine, Therapie, Cancer

Résumé :
L'objectif de cette thèse est d'explorer la fascine-1 en tant que cible thérapeutique potentielle dans l'hépatoblastome. L'hépatoblastome (HB) est la tumeur hépatique la plus fréquente chez les enfants. Le taux de survie des patients a augmenté grâce à la chimiothérapie intensive. Malheureusement, cette stratégie entraîne des effets secondaires à vie chez les survivants qui deviennent handicapés, un tiers d'entre eux se retrouvant avec une perte d'audition et un handicap subséquent. Une autre caractéristique de ce cancer est sa faible charge mutationnelle, les principales voies dérégulées étant les voies Wnt et Hippo. La β-caténine, le principal effecteur de la voie Wnt, présente des mutations activatrices dans 80 % des tumeurs HB. Lorsque l'exon 3 de la β-caténine est supprimé, elle perd sa capacité à être dégradée par un complexe de destruction. La β-caténine se transloque dans le noyau où elle agit comme un facteur de co-transcription favorisant l'expression de gènes pro-survie. Nos travaux, sur lignées cellulaires, échantillons de patients et modèles murins de HB, montrent qu'une protéine de liaison de l'actine, appelée fascine-1, est un effecteur de la β-caténine et exerce un effet pro-oncogénique. La fascine-1 est responsable du regroupement de l'actine sous forme de faisceaux, ce qui conduit à la formation de structures cellulaires telles que les filopodes et les invadopodes, qui facilitent la migration et l'invasion des cellules. Le rôle de la fascine est particulièrement important au cours du développement embryonnaire, mais l'expression de la fascine diminue dans la plupart des tissus épithéliaux adultes. La fascine est absente des hépatocytes mais, de façon intéressante, elle est réexprimée au cours de la tumorigenèse. Nous l'avons trouvée co-exprimée avec la β-caténine dans les tumeurs et, de plus, la fascine est un marqueur des cellules indifférenciées. Son élimination à l'aide d'une stratégie siRNA entraîne une diminution de la croissance cellulaire dans les cellules hepG2. Nous avons cherché à étudier l'effet de l'inhibition de la fascine sur divers modèles de cellules de HB et sur des cellules de xénogreffes dérivées de patients. Nous avons ciblé l'activité de fixation de l'actine de la fascine avec un inhibiteur pharmacologique qui fait déjà l'objet d'essais cliniques de phase 2 pour les tumeurs solides. Notre étude explore l'effet sur la prolifération, la mort cellulaire et la sénescence, l'invasion et la migration, la transition épithéliale-mésenchymateuse et le mécanisme sous-jacent reliant la

fascine à la tumorigenèse de l'HB, qui pourrait être la voie Hippo. Nos résultats montrent un effet clair de l'inhibition de la fascine sur la tumorigenèse avec tous les paramètres énumérés et, plus intéressant encore, nous montrons un lien entre l'inhibition de la fascine et l'augmentation de la différenciation. Cette relation n'a jamais été démontrée auparavant. En outre, nous montrons que Yap peut être un effecteur potentiel en aval de fascine, faisant le lien entre la β-caténine et Yap dans l'HB. Nos résultats démontrent que l'inhibition de la fascine dans l'hépatoblastome pourrait être une nouvelle application intéressante à explorer dans le cadre de l'essai clinique en cours avec le NPG20444. Nous espérons que les résultats positifs de l'essai clinique du NPG20444 se concrétiseront avec des propositions de thérapie ciblée pour les patients.

Graduate Research School / université de BORDEAUX

Le Président de l'Université de Bordeaux,

VU l'arrêté du 25 mai 2016 relatif à la formation doctorale et notamment ses articles 17, 18 et 19

VU les rapports rédigés par :

- M. Matias AVILA, Directeur de recherche, Université de Navarre (Pamplona, ESPAGNE)
- M. Enzo LALLI, Directeur de recherche, Université Cote d'azur (Nice)

SUR la proposition de Monsieur Martin TEICHMANN, Directeur de l'école doctorale Sciences de la Vie et de la Santé,

ARRÊTE

ARTICLE 1 :

Madame Lydia DIF est autorisée à présenter, en soutenance, une thèse de DOCTORAT en Biologie du cancer sur le sujet suivant :
LA FASCINE-1 EN TANT QUE CIBLE THERAPEUTIQUE DANS L'HEPATOBLASTOME

ARTICLE 2 :

Le jury est composé de :

- Mme Violaine MOREAU, Directrice de recherche, Université de Bordeaux (Bordeaux), ***Directrice de thèse***
- M. Matias AVILA, Directeur de recherche, Université de Navarre (Pamplona, ESPAGNE), Rapporteur
- M. Enzo LALLI, Directeur de recherche, Université Cote d'azur (Nice), Rapporteur
- Mme Isabelle SAGOT, Directrice de recherche, Université de Bordeaux (Bordeaux), Examinatrice
- M. Sebastien PAPOT, Professeur, Université de Poitiers (Poitiers), Examinateur

ARTICLE 3 :

La soutenance aura lieu le **mardi 2 juillet 2024** - Amphithéâtre BBS 2 rue Hoffmann Martinot BBS Université de Bordeaux 33076 CEDEX Bordeaux

Talence, le 12 JUIN 2024



Le Président de l'Université de Bordeaux
Dean LEWIS
Par délégation de signature,
Le Directeur du collège des écoles doctorales
Roger MARTHAN

Université de Bordeaux
351 cours de la libération
33405 Talence cedex
www.u-bordeaux.fr