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. Walid RACHIDI, Professeur des universités, Université Grenoble Alpes (Grenoble)
- M. Pierre SONVEAUX, Professor, Université catholique de Louvain (UCLouvain), FNRS (Bruxelles, BELGIQUE)

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

ARRÊTE

ARTICLE 1 :

Madame Ferial KHALIFE est autorisée à présenter, en soutenance, une thèse de DOCTORAT en Biologie du cancer sur le sujet suivant :

Ciblage thérapeutique de la vulnérabilité métabolique des carcinomes épidermoïdes cutanés

ARTICLE 2 :

Le jury est composé de :

- M. Hamid-Reza REZVANI, Directeur de recherche, Université de Bordeaux (Bordeaux), ***Directeur de thèse***
- M. Walid RACHIDI, Professeur des universités, Université Grenoble Alpes (Grenoble), Rapporteur
- M. Pierre SONVEAUX, Professor, Université catholique de Louvain (UCLouvain), FNRS (Bruxelles, BELGIQUE), Rapporteur
- Mme Anne-Karine BOUZIER-SORE, Directrice de recherche, Université de Bordeaux – UMR 5536 CRMSB (Bordeaux), Examinatrice
- Mme Alice CARRIER, Directrice de recherche, Centre de Recherche en Cancérologie de Marseille (CRCM) (Marseille), Examinatrice

ARTICLE 3 :

La soutenance aura lieu le **mercredi 17 décembre 2025** - Module 1.1 Université de Bordeaux, campus Carreire, bâtiment CROUS, 1er étage 146 Rue Léo Saignat, 33000 Bordeaux

Talence, le 10/12/2025

Le Président de l'Université de Bordeaux
Dean LEWIS
Par délégation de signature,
La Directrice administrative et financière
du collège des écoles doctorales

Aurore CHENEVOY

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

Graduate Research School université de BORDEAUX

Avis de soutenance

Madame Ferial KHALIFE

Biologie du cancer

Soutiendra publiquement ses travaux de thèse intitulés

Ciblage thérapeutique de la vulnérabilité métabolique des carcinomes épidermoïdes cutanés

dirigés par Monsieur Hamid-Reza REZVANI

Soutenance prévue le ***mercredi 17 décembre 2025*** à 14h00
Lieu : Université de Bordeaux, campus Carreire, bâtiment CROUS, 1er étage 146 Rue Léo Saignat, 33000 Bordeaux
Salle : Module 1.1

Composition du jury :

M. Hamid-Reza REZVANI	Université de Bordeaux	Directeur de thèse
M. Walid RACHIDI	Université Grenoble Alpes	Rapporteur
M. Pierre SONVEAUX	Université catholique de Louvain (UCLouvain), FNRS	Rapporteur
Mme Anne-Karine BOUZIER-SORE	Université de Bordeaux – UMR 5536 CRMSB	Examinatrice
Mme Alice CARRIER	Centre de Recherche en Cancérologie de Marseille (CRCM)	Examinatrice

Mots-clés : carcinome épidermoïde cutané, métabolisme, mitochondrie, biomarqueur, DHODH

Résumé :
La modification des activités métaboliques constitue une étape cruciale dans la progression du cancer, et plusieurs approches thérapeutiques ciblant le métabolisme sont de plus en plus proposées pour les tumeurs humaines. Cependant, des données émergentes mettent en évidence une hétérogénéité métabolique inter-patients et soulignent l'importance du phénotypage métabolique dans le traitement du cancer. Dans cette étude, nous avons dressé le profil métabolique d'échantillons humains de cSCC à différents stades de la carcinogenèse et identifié trois sous-groupes présentant des scores métaboliques faibles, moyens ou élevés — y compris au stade précancéreux. Nous avons ensuite examiné l'impact de cette hétérogénéité métabolique sur la réponse des cSCC aux inhibiteurs de la dihydroorotate déshydrogénase (DHODH), une enzyme clé de la biosynthèse de novo des pyrimidines. En utilisant des modèles de xénogreffes dérivées de patients (PDX), nous avons montré que l'efficacité des inhibiteurs de la DHODH est corrélée au score métabolique, soulignant son potentiel comme biomarqueur prédictif de la réponse au traitement. Pour évaluer plus avant le potentiel thérapeutique de l'inhibition de la DHODH, nous avons étudié l'efficacité de deux inhibiteurs de la DHODH, le léflunomide et le PTC299, chez des souris immunodéprimées xénogreffées avec les lignées cellulaires A431 et SCC13. Nos résultats montrent que le léflunomide inhibe significativement la croissance tumorale uniquement dans les xénogreffes dérivées d'A431, tandis que le PTC299 supprime la croissance tumorale à la fois dans les modèles SCC13 et A431. Ces résultats soulignent la pertinence du profilage métabolique dans la conception de stratégies thérapeutiques ciblant les vulnérabilités bioénergétiques des tumeurs. Ils suggèrent également que la DHODH pourrait constituer une cible thérapeutique prometteuse, du moins pour un sous-groupe de cSCC. De plus, nos données suggèrent que le PTC299 pourrait offrir un bénéfice thérapeutique plus large en contournant potentiellement les mécanismes de résistance associés à la plasticité métabolique.