

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. David SANTAMARIA, Directeur de recherche, Centro de Investigación del Cáncer (Salamanca, ESPAGNE)
- Mme Barbara BESSETTE, Professeure des universités, OMEGAHEALTH : UMR INSERM 1308 CAPTUR Institut de recherche OMEGAHEALTH (Limoges)

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

ARRÊTE

ARTICLE 1 :

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

Caractérisation et ciblage des cellules souches cancéreuses dans le cancer gastrique : vers de nouvelles pistes diagnostiques et thérapeutiques

ARTICLE 2 :

Le jury est composé de :

- Mme Christine VARON, Professeure des universités, Université de Bordeaux (Bordeaux), **Directrice de thèse**
- Mme Florence RENAUD, Maîtresse de conférences - praticienne hospitalière, Faculté de Santé, Sorbonne Université, Centre de Recherche Saint Antoine (Paris), Examinatrice
- Mme Isabelle SAGOT, Directrice de recherche, Institut de Biochimie et Génétique Cellulaires UMR 5095 (Bordeaux), Examinatrice
- M. David SANTAMARIA, Directeur de recherche, Centro de Investigación del Cáncer (Salamanca, ESPAGNE), Rapporteur
- Mme Barbara BESSETTE, Professeure des universités, OMEGAHEALTH : UMR INSERM 1308 CAPTUR Institut de recherche OMEGAHEALTH (Limoges), Rapporteur

ARTICLE 3 :

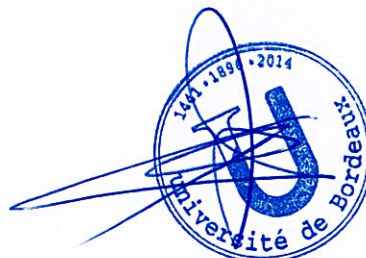
La soutenance aura lieu le **vendredi 3 juillet 2026** - Amphithéâtre RDC 2 rue du Docteur Hoffmann Martinot Bâtiment Bordeaux Biologie Santé 33000 Bordeaux

Talence, le 25/06/2026

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



Avis de soutenance

Madame Anissa ZAAFOUR

Biologie du cancer

Soutiendra publiquement ses travaux de thèse intitulés

Caractérisation et ciblage des cellules souches cancéreuses dans le cancer gastrique : vers de nouvelles pistes diagnostiques et thérapeutiques

dirigés par Madame Christine VARON

Soutenance prévue le **vendredi 3 juillet 2026** à 13h15

Lieu : 2 rue du Docteur Hoffmann Martinot Bâtiment Bordeaux Biologie Santé 33000 Bordeaux

Salle : Amphithéâtre RDC

Composition du jury :

Mme Christine VARON	Université de Bordeaux	Directrice de thèse
M. David SANTAMARIA	Centro de Investigación del Cáncer	Rapporteur
Mme Barbara BESSETTE	OMEGAHEALTH : UMR INSERM 1308 CAPTUR Institut de recherche OMEGAHEALTH	Rapporteure
Mme Florence RENAUD	Faculté de Santé, Sorbonne Université, Centre de Recherche Saint Antoine	Examinatrice
Mme Isabelle SAGOT	Institut de Biochimie et Génétique Cellulaires UMR 5095	Examinatrice

Mots-clés : cellules souches cancéreuses, cancer de l'estomac, dormance, dissémination, biomarqueurs, transition épithélio-mésenchymateuse

Résumé :

Les cellules souches cancéreuses (CSC) représentent une sous-population de cellules hautement plastiques capables de s'autorenouveler, de se différencier, d'initier la croissance tumorale, d'envahir la circulation sanguine et de coloniser des organes distants de la tumeur primaire. Résistantes aux traitements conventionnels, les CSC peuvent rester dormantes dans un état de quiescence où elles survivent avec une prolifération quasi nulle. Elles sont alors indétectables par imagerie pendant des mois, voire des années, avant de provoquer une récurrence locale ou métastatique. Les CSC maintiennent leurs propriétés en détournant des voies de signalisation. Des enzymes comme les protéases convertases (PC) jouent un rôle clé dans la maturation d'effecteurs de ces voies tels que des facteurs de croissance, des intégrines et des récepteurs. Malgré l'ampleur du problème, la cinétique de dissémination et les mécanismes de dormance des CSC restent peu étudiés et largement méconnus dans l'adénocarcinome gastrique (CG). Même en cas de diagnostic précoce, le risque de récurrence du CG est d'environ 30 % après résection chirurgicale, avec un pic dans les 3 ans suivant l'opération. De plus, des cellules tumorales disséminées (DTC) sont détectées dans la moelle osseuse (MO) des patients non métastatiques au moment de la chirurgie, qui développent ultérieurement une récurrence hépatique plutôt qu'osseuse. Cela indique que des CSC dormantes disséminent précocement vers des niches telles que la MO et peuvent se réactiver des années plus tard. Il est donc crucial de comprendre la cinétique de dissémination et la dormance des CSC dans le CG. Dans ce contexte, les objectifs étaient de : 1) Modéliser la dissémination et la dormance du CG : Nous avons développé un nouveau modèle murin triple-transgénique sophistiqué de carcinogenèse gastrique induite par l'infection à *H. felis*, afin de suivre la dissémination précoce des pré-CSC vers divers organes. Ce modèle reproduit la métaplasie intestinale pré-néoplasique observée chez les patients infectés par *H. pylori*, humanisant le modèle et accélérant la carcinogenèse. L'expression du traceur tdTomato dans l'estomac permet la détection des cellules disséminées à distance. Ce modèle a confirmé la dissémination très précoce de

cellules gastriques vers la MO et le foie au cours de la carcinogenèse. Il permettra ultérieurement de caractériser les DTC et leurs niches, et servira de modèle préclinique pour tester des traitements. La modélisation in vitro de la MO a été réalisée par co-culture de cellules souches mésenchymateuses de la MO et de lignées de CG sous hypoxie, induisant une dormance caractérisée par une faible prolifération et un arrêt réversible du cycle cellulaire en G0, tout en augmentant les propriétés tumorigéniques des cellules dormantes. Les mécanismes moléculaires régissant la dormance des CSC dans le CG restent à explorer à partir des modèles établis. 2) Développer une stratégie thérapeutique pour contrôler la maladie résiduelle : La combinaison de l'acide tout-trans-rétinoïque et de 5-Aza-2'-désoxycytidine (A/A) a été testée pour induire la dormance thérapeutique des CSC de CG. Le traitement a provoqué un arrêt réversible en G0, sans induire de sénescence ni de mort cellulaire, ce qui suggère un potentiel thérapeutique pour contrôler la progression de la maladie et retarder la récurrence in vivo. 3) Évaluer l'impact du ciblage des PC comme stratégie thérapeutique anti-CSC dans le CG : L'inhibition de l'activité des PC par l'inhibiteur général décanoyl-RVXR-chlorométhyl-cétone a réduit la formation d'organoïdes tumoraux, l'efflux de médicaments, le phénotype mésenchymateux et les propriétés invasives des CSC, accompagné d'une répression de la voie YAP/TAZ/TEAD in vitro. In vivo, l'inhibition des PC a réduit la propagation métastatique. L'analyse moléculaire de tumeurs de patients a confirmé la valeur prédictive de certaines PC dans le CG dont la forte expression est associée à un mauvais pronostic.