Graduate Research School / université de BORDEAUX

Avis de soutenance

Monsieur Teo LEBOUCQ

Biologie du cancer

Soutiendra publiquement ses travaux de thèse intitulés

Les voies de signalisation du guidage axonal dans l'invasion des glioblastomes et les dynamiques stromales : Role de Robo/Slit et PlexinA/Nrp1/Sema3a

dirigés par Monsieur Thomas MATHIVET

Soutenance prévue le ***mardi 10 novembre 2026*** à 10h00
Lieu : 146 Rue Leo Saignat, Batiment BBS, 33000, Bordeaux
Salle : Amphitheatre RDC

Composition du jury :

M. Thomas MATHIVET	INSERM U1312 - BRIC / Université de Bordeaux	Directeur de thèse
M. Giorgio SEANO	INSERM / Institut Curie - Chimie - Biologie des Cancers - UMR1339/UMR3666	Rapporteur
M. Samuel VALABLE	CNRS / Imagerie et Stratégies Thérapeutiques pour les Cancers et Tissus Cérébraux - UMR6030	Rapporteur
M. Florian ALONZO	INSERM / Biotis – UMR 1026	Examinateur
Mme Oceane MARTIN	Université de Bordeaux / Institut de Biochimie et Génétique cellulaire - UMR5095	Examinatrice
Mme Julie GAVARD	CNRS / Centre de Recherche en Cancérologie et Immunologie Intégrée de Nantes - UMR_S 1307	Examinatrice

Mots-clés : Glioblastome, Invasion tumorale, microenvironnement, molécules de guidage axonal

Résumé :
Le glioblastome (GB) est la tumeur cérébrale primitive la plus agressive, caractérisée par une hétérogénéité marquée, une infiltration parenchymateuse étendue et une résistance aux traitements, avec des résultats cliniques qui ne se sont améliorés que marginalement depuis le protocole Stupp. Deux obstacles majeurs limitent les progrès thérapeutiques : l'invasion diffuse des cellules tumorales, qui empêche une résection chirurgicale complète, et un microenvironnement tumoral (TME) profondément immunosuppresseur, dominé par les macrophages associés aux tumeurs (TAMs) qui restreignent l'infiltration des lymphocytes T et atténuent l'efficacité de l'immunothérapie. Nous avons étudié deux systèmes de guidage axonal, SLIT2/ROBO et SEMA3A/NRP1/PLXNA1, dont l'expression tumorale est corrélée à une survie défavorable des patients, en tant que moteurs convergents de ces deux processus. Dans le contexte de l'invasion tumorale, nous avons mis en évidence que les cellules de GB expriment elles-mêmes les récepteurs ROBO au niveau du front d'invasion tumoral, aux niveaux transcriptomique et protéique dans des échantillons de patients. In vitro, SLIT2 favorise la migration orientée et l'invasion en sphéroïdes de cellules de GB dérivées de patients. Le séquençage de l'ARN de cellules knocked-down pour ROBO1/2, issues de trois patients, a révélé une expression génique différentielle et un enrichissement de voies associées à la production de matrice extracellulaire (MEC) et à l'adhésion cellulaire. In vivo, le knocked-down de ROBO1/2 dans des xénogreffes dérivées de patients a entraîné un retard de croissance marqué, une modification de la rigidité tumorale et une surproduction de matrice, ainsi qu'une survie prolongée. En effet, la déplétion de la signalisation SLIT/ROBO libère la signalisation de la voie du TGFbêta et une réponse de type fibrotique consécutive, limitant l'invasion dépendante de la mécanotransduction. Dans le contexte de la dynamique stromale, l'invalidation de SEMA3A par shRNA dans des cellules de gliome murin a réduit la

progression tumorale et prolongé la survie dans un modèle immunocompétent. La déplétion de SEMA3A a diminué l'accumulation des TAMs in vivo et limite leur commutation phénotypique immunosuppressive, potentialisant le recrutement de l'immunité adaptative (lymphocytes T) dans le microenvironnement tumoral. Sur le plan mécanistique, la SEMA3A recombinante suffit à déclencher le chimiotactisme des monocytes THP-1 et des macrophages dérivés de la moelle osseuse, un effet aboli par l'extinction de NRP1 ou de PLXNA1, confirmant une activité chimioattractante dépendante des récepteurs. La SEMA3A induit également une surexpression des marqueurs de type M2 dans les cellules THP-1, sans déclencher de programme pro-inflammatoire ou associé aux points de contrôle immunitaires à large spectre. L'association de l'invalidation de SEMA3A à un triple blocage des points de contrôle immunitaires (anti-PD-1/CTLA-4/LAG-3) a montré une tendance à un bénéfice de survie supplémentaire, observation préliminaire nécessitant une validation dans des cohortes plus larges. Ensemble, ces données établissent la signalisation de guidage axonal comme une double vulnérabilité dans le GB : SLIT2/ROBO soutient l'invasion cellule-autonome et le remodelage de la MEC, tandis que la SEMA3A d'origine tumorale recrute et polarise de manière non cellule-autonome des TAMs immunosuppresseurs. Le ciblage combiné de ces axes représente une stratégie innovante pour limiter simultanément l'infiltration du GB et améliorer la réponse à l'immunothérapie.