Avis de Soutenance

Madame Alexia FRANCOIS

Biologie Cellulaire et Physiopathologie

Soutiendra publiquement ses travaux de thèse intitulés

RÔLE DE LA MATURATION DES PRÉCURSEURS PROTÉIQUES PAR LES CONVERTASES DANS LA RÉPONSE IMMUNITAIRE ANTI-TUMORALE

dirigés par Monsieur A. Majid KHATIB

Soutenance prévue le ***vendredi 03 novembre 2023*** à 14h00
Lieu : Bâtiment BBS 146 rue Léo Saignat 33000 Bordeaux
Salle : Amphi BBS

Composition du jury proposé

M. Abdel-Majid KHATIB	Université de Bordeaux	Directeur de thèse
M. Michel SALZET	PRISM U1192 Inserm	Rapporteur
M. François GHIRINGHELLI	UMR 1231	Examinateur
Mme Corinne BOUSQUET	CRCT	Examinatrice
Mme Mary POUPOT	CRCT	Rapporteure
M. Fabrice LALLOUE	Université de Limoges	Examinateur
M. Nicolas LARMONIER	Université de Bordeaux	Invité
M. Bruno VILLOUTREIX	Université de Päris	Invité

Mots-clés : cancer,onco-immunologie,convertases,,

Résumé :

Le cancer colorectal est la deuxième cause de décès par cancer dans le monde. Malgré sa capacité à répondre aux immunothérapies actuelles, dans la plupart des cas, les patients sont réfractaires aux traitements ciblant les checkpoints immunitaires. Le checkpoint immunitaire PD-1 (programmed death-1) est impliqué dans la régulation des lymphocytes T effecteurs et est maintenant exploitée pour le traitement de divers cancers solides et hématologiques tels que le cancer colorectal. Cependant, ces tumeurs solides peuvent échapper au contrôle immunitaire anticancéreux et devenir inefficaces pour les thérapies PD-1 en établissant des niches immunitaires privilégiées dans le microenvironnement tumoral qui réduisent la prolifération, la viabilité et/ou l'activité des lymphocytes T cytotoxiques (CTL). De plus, il a été montré qu'un large éventail de protéines impliquées dans l'expression de la fonction PD-1 et CTL nécessite une activation protéolytique par les proprotéines convertases (appelées PC). En utilisant des inhibiteurs généraux des PC, nous avons précédemment montré l'implication des PC dans l'expression de PD-1 et la suppression graduelle des lymphocytes T dans le cancer colorectal. Dans la présente étude, nous avons identifié des inhibiteurs de petites tailles de la convertase Furin grâce à une approche de criblage de ligands

virtuels et de réorientation des médicaments qui inhibent l'activité de la convertase. En utilisant la culture d'organoïdes, nous avons découvert que certaines de ces molécules étaient capables de réprimer la viabilité, la prolifération et l'invasion des cellules cancéreuses. Ces molécules étaient également capables de médier une puissante répression de l'expression de PD-1 sur les lymphocytes T activés par CD3 sans impact sur leur capacité d'activité. In vivo, l'inoculation sous-cutanée de souris avec des cellules cancéreuses syngéniques a révélé leur efficacité anti-tumorale associée à une augmentation de l'infiltration intratumorale des lymphocytes T corrélée à une diminution de l'expression de PD-1 dans les lymphocytes T CD8 +, à une augmentation de l'apoptose et à une diminution de la prolifération des cellules cancéreuses dans les tumeurs développées. Les souris traitées ont montré une amélioration de la survie globale par rapport aux contrôles. Ces découvertes et d'autres mettent en évidence l'utilisation potentielle des inhibiteurs de la PC pour augmenter la réponse immunitaire anti-tumorale et pourraient constituer une nouvelle approche immunothérapeutique contre le cancer, utilisée seule ou en tant que traitement d'appoint.