

Avis de soutenance

Madame Hala FATROUNI

Biologie Cellulaire et Physiopathologie

Soutiendra publiquement ses travaux de thèse intitulés

Caractérisation des dérégulations métaboliques et inflammatoires dans le cancer du foie pédiatrique.

dirigés par Monsieur Aksam MERCHED

Soutenance prévue le **jeudi 9 novembre 2023** à 15h00

Lieu : 146 Rue Léo Saignat, U1312 BRIC, Bâtiment BBS, RDC, 33076 Bordeaux

Salle : BBS amphi,

Composition du jury :

Mme Maria ZENIOU	Université de Strasbourg - CNRS UMR 7242	Rapporteuse
M. Walid RACHIDI	Université Grenoble Alpes	Rapporteur
Mme Maya SALEH	CNRS UMR 5164 – Université de Bordeaux	Examinatrice
Mme Muriel PRIAULT	IBGC UMR 5095 - Institut de Biochimie et Génétique Cellulaires	Examinatrice

Mots-clés : inflammation innée, métabolisme du tryptophan's, hépatoblastome, Tryptophane, kynurénine, sénescence

Résumé :

L'hépatoblastome (HB) est le cancer du foie le plus fréquent chez les enfants âgés de 1 à 5 ans. Chaque année, de 1 à 9 enfants par million développent cette pathologie, ce qui représente 1% de tous les cancers malins du foie pédiatriques, avec une incidence croissante au cours des dernières années. En termes de traitement, la thérapie standard n'est pas efficace dans 20% des cas et présente de nombreux effets secondaires graves et durables, soulignant la nécessité de trouver des traitements nouveaux et moins toxiques. Mon projet aborde cette pathologie en examinant le niveau de ses altérations métaboliques et immunitaires spécifiques. Contrairement à de nombreux types de cancer, la voie du tryptophane/kynurénine (Trp/Kyn) n'est pas active dans l'HB, car des enzymes clés métabolisant le Trp en Kyn, telles que la tryptophane dioxygénase 2 (TDO2), sont faiblement exprimées. Pour évaluer l'impact de cette signature pédiatrique, nous avons surexprimé l'enzyme TDO2 dans deux lignées cellulaires de HB différentes, Huh6 et HepG2, et validé son activité métabolique par analyse métabolomique. Nous avons pu confirmer qu'avec cette surexpression de TDO2 et en utilisant une approche de co-culture avec des lymphocytes T, les actions immunosuppressives de la voie de Kyn sur les lymphocytes T. Cependant, cela a conduit à l'inhibition concomitante de PD-1 dans les cellules CD4+ et s'est corrélé avec l'épuisement des cellules CD4+. Dans ce contexte aussi, on a pu rapporter que cette surexpression a conduit à une diminution spectaculaire de la prolifération cellulaire dans les deux lignées cellulaires, comme l'ont montré les systèmes de culture cellulaire en 2D et en sphéroïdes 3D. Nous avons montré que TDO2 était capable d'induire la sénescence, comme en témoigne l'augmentation de marqueurs spécifiques tels que p16, p21 et l'activité de la β -galactosidase. L'examen en microscopie électronique a montré des changements morphologiques des mitochondries reflétant des caractéristiques supplémentaires typiques de la sénescence. Nous avons ensuite utilisé la technologie PAM Gene à large spectre pour prédire l'activité différentielle des kinases à phospho- et à sérine tyrosine. Le profilage fonctionnel (par l'intermédiaire de g:Profiler) des kinases candidates a été évalué par des analyses de voies Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG), Reactome et Wikipathways. Les voies de signalisation prédites altérées liées à la surexpression de TDO2 ont confirmé la voie de la sénescence cellulaire, mais ont également inclus les voies de signalisation PI3K-Akt, ErbB, MAPK et Ras, l'expression de

PD-L1 et la voie du point de contrôle PD-1 dans le cancer, l'autophagie et d'autres voie de signalisation. Bien que le ciblage des inhibiteurs de points de contrôle (CI) vise à revitaliser la voie ZAP70 dans les cellules immunitaires, notre découverte de ZAP70 en tant que puissant moteur de l'oncogenèse nous pousse à repenser l'approche de l'immunothérapie combinatoire impliquant l'inhibition des CI. Nos découvertes soulignent une nouvelle signature métabolique du métabolisme du Trp dans l'hépatoblastome, avec des significations fonctionnelles nouvelles et une grande valeur thérapeutique potentielle pour le traitement de ce cancer pédiatrique du foie.