

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 :

- Mme Claire PECQUEUR, Directrice de recherche, CRCI2NA (Nantes)
- M. Dominique DELMAS, Professeur, Center for Translational and Molecular Medicine. (Dijon)

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

ARRÊTE

ARTICLE 1 :

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

Caractérisation et rôle du catabolisme des gouttelettes lipidiques dans le glioblastome

ARTICLE 2 :

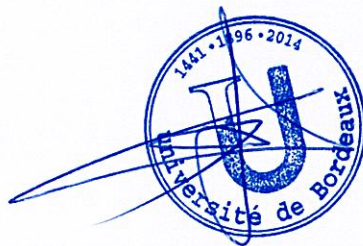
Le jury est composé de :

- Mme Lucie BRISSON, Chargée de recherche, Université de Bordeaux (PESSAC), **Directrice de thèse**
- Mme Claire PECQUEUR, Directrice de recherche, CRCI2NA (Nantes), Rapporteur
- M. Dominique DELMAS, Professeur, Center for Translational and Molecular Medicine. (Dijon), Rapporteur
- M. Pierre-Damien DENECHAUD, Chargé de recherche, Institut des Maladies Métaboliques et Cardiovasculaires, I2MC (Toulouse), Examinateur
- M. Thierry VIROLLE, Directeur de recherche, Institut de Biologie Valrose (iBV) (Nice), Examinateur
- Mme Francesca GIORDANO, Directrice de recherche, Institute for Integrative Biology of the Cell (Gif-sur-Yvette), Examinatrice

ARTICLE 3 :

La soutenance aura lieu le **vendredi 5 juin 2026** - Amphithéâtre de l'IECB 2 Rue Robert Escarpit 33607 PESSAC

Talence, le **26 MAI 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 Cloe TESSIER

Biologie du cancer

Soutiendra publiquement ses travaux de thèse intitulés

Caractérisation et rôle du catabolisme des gouttelettes lipidiques dans le glioblastome

dirigés par Madame Lucie BRISSON

Soutenance prévue le **vendredi 5 juin 2026** à 14h00

Lieu : 2 Rue Robert Escarpit 33607 PESSAC

Salle : Amphithéâtre de l'IECB

Composition du jury :

Mme Lucie BRISSON	Université de Bordeaux	Directrice de thèse
Mme Claire PECQUEUR	CRCI2NA	Rapporteuse
M. Dominique DELMAS	Center for Translational and Molecular Medicine	Rapporteur
M. Pierre-Damien DENECHAUD	Institut des Maladies Métaboliques et Cardiovasculaires, I2MC	Examineur
M. Thierry VIROLLE	Institut de Biologie Valrose (iBV)	Examineur
Mme Francesca GIORDANO	Institute for Integrative Biology of the Cell	Examinatrice

Mots-clés : glioblastome, gouttelettes lipidiques, métabolisme, plasticité

Résumé :

Les glioblastomes sont les tumeurs primaires du cerveau les plus fréquentes et les plus agressives chez l'adulte. Les thérapies actuelles sont peu efficaces notamment à cause d'une forte résistance des cellules de glioblastome aux traitements, de leur importante capacité d'invasion dans le cerveau sain et d'une grande hétérogénéité intra et inter-tumorale. Au sein d'une même tumeur plusieurs sous-types moléculaires, états cellulaires et niveau de différenciation coexistent. De plus, plusieurs sous-types métaboliques ont été identifiés conduisant à une forte capacité des cellules de glioblastome à utiliser différents substrats métaboliques pour survivre et envahir. Cette plasticité métabolique qui consiste en une adaptation des voies intracellulaires en faveur des substrats disponibles, participe à leur flexibilité face aux conditions du microenvironnement. L'hétérogénéité et la plasticité métabolique représentent une cible thérapeutique intéressante dans les glioblastomes. Les gouttelettes lipidiques pourraient par leur capacité de stockage et de libération de lipides en fonction des conditions du microenvironnement, participer à la plasticité métabolique des glioblastomes. L'objectif de ce travail est alors de proposer des nouvelles stratégies afin de cibler l'hétérogénéité et la plasticité métabolique mise en place dans les glioblastomes. A l'aide d'un modèle de coculture entre des cérébroïdes et des cellules de glioblastome et de modèles in vivo, nous mettons en évidence dans ce travail que les gouttelettes lipidiques sont distribuées de façon hétérogène dans les glioblastomes. Elles sont retrouvées enrichies dans le centre par rapport à la périphérie et au tissu sain, et leur cycle de dégradation s'avère très dynamique. Nous montrons que dans les cellules de glioblastome, la lipase HSL participe à la dégradation des gouttelettes lipidiques en acide gras libres qui servent alors de substrats dans la β -oxydation pour la production d'énergie. Ce transfert lipidique est favorisé par la proximité entre les gouttelettes lipidiques et les mitochondries. Cette source d'énergie à partir des gouttelettes lipidiques favorise la prolifération, l'invasion des cellules ainsi que la croissance tumorale. En effet, nous montrons qu'en condition d'inhibition de la dégradation des gouttelettes lipidiques, la croissance tumorale est réduite, tandis qu'en parallèle un stress oxydatif accru est observé, ce dernier étant associé à une augmentation de la sensibilité des cellules de glioblastome à la chimiothérapie. Dans l'ensemble nos travaux démontrent le rôle de la mobilisation des lipides via la lipase HSL dans la plasticité métabolique et l'agressivité des glioblastomes ce qui pourrait constituer une

nouvelle stratégie thérapeutique. L'aspect métabolique du projet nous a mené à développer un protocole pour étudier la consommation d'oxygène des cellules souches de glioblastomes cultivées en sphéroïdes. Enfin, puisqu'un des rôles des acides gras est de constituer une source d'énergie pour la mitochondrie, nous avons également étudié l'intérêt de cibler directement la chaîne respiratoire mitochondriale. Nos résultats ont montré que la molécule mubritinib, en inhibant le complexe I de la chaîne respiratoire, réduit la prolifération et le phénotype souche des cellules de glioblastome, diminue la croissance tumorale, tout en étant non toxique pour les animaux. L'ensemble de ces résultats mettent en évidence que cibler le métabolisme des cellules de glioblastome et particulièrement les éléments participant à l'adaptation, dont les gouttelettes lipidiques, est une stratégie qui montre des résultats positifs. De plus, cibler les lipides peut s'avérer pertinent car cela n'impacte pas seulement l'aspect métabolique mais également les éléments essentiels à la composition des membranes ainsi qu'à la signalisation cellulaire. Ces résultats mènent actuellement au développement de nouvelles stratégies pour cibler HSL de façon thérapeutique.