

Avis de soutenance

Madame Alexia CALOVOULOS

Biologie Cellulaire et Physiopathologie

Soutiendra publiquement ses travaux de thèse intitulés

Etude de l'organisation tridimensionnelle des tissus d'hépatoblastome par imagerie volumétrique : lien avec la voie Wnt/b-caténine ?

dirigés par Monsieur Christophe GROSSET

Soutenance prévue le **vendredi 14 juin 2024** à 14h30

Lieu : Module 2.6 bâtiment crous 2ième étage

Salle : Module 2.6 bâtiment CROUS

Composition du jury :

M. Christophe GROSSET	Université de Bordeaux	Directeur de thèse
M. Orlando MUSSO	Inserm	Rapporteur
Mme Karin PERNET-GALLAY	Inserm	Rapporteuse
M. Marc LANDRY	Université de Bordeaux	Examinateur

Mots-clés : microscopie, voie de signalisation Wnt, sphéroïdes, foie, Cancer, imagerie

Résumé :

La voie Wnt/b-caténine (Wnt) est l'une des voies de signalisation moléculaire les plus conservées au cours de l'évolution et l'une des plus étudiées sur le plan expérimental. Elle joue un rôle clé dans de nombreux processus physiologiques et physiopathologiques, et notamment dans les cancers comme le carcinome hépatocellulaire chez l'adulte et l'hépatoblastome chez l'enfant qui sont souvent caractérisés par des mutations activatrices du gène CTNNB1 qui code pour la protéine b-caténine. L'équipe d'accueil a observé que les cellules de plusieurs lignées tumorales hépatiques s'organisent de façon très différente au sein des tissus tumoraux et présentent des activités Wnt très variables (allant de 1 à 140). Se pose donc la question du lien éventuel entre l'activité de la voie Wnt et l'organisation des cellules tumorales au sein des tissus tumoraux hépatiques. Le premier volet de ma thèse montre que l'activation de la voie Wnt entraîne une augmentation de taille des cellules tumorales hépatiques sans affecter leur capacité de prolifération et leur survie. Cette augmentation s'accompagne d'un remaniement profond du cytosquelette d'actine, d'une intensification de la biosynthèse des lipides, d'un changement morphologique des mitochondries, d'une perte des exosomes et d'une résistance plus importante aux agents anticancéreux. Par des approches de transcriptome et de kinome, j'ai étudié l'impact de l'activation de cette voie sur le programme génique des cellules tumorales avec comme objectif d'identifier de nouvelles cibles thérapeutiques et de développer de nouveaux traitements. Dans le second volet de la thèse, j'ai poursuivi un projet initié par l'équipe en 2019 sur l'organisation des cellules tumorales au sein des tumeurs d'hépatoblastome à l'aide de tissus de xénotransgreffe dérivée de patients (ou PDX pour « Patient derived Xenograph »). Les objectifs sont, tout d'abord, de mesurer avec précision certains paramètres biologiques structurels spécifiques du tissu tumoral et de réaliser une étude comparative et corrélative des données cliniques, histologiques, moléculaires et bio architecturales collectées. Pour cela, nous avons utilisé une procédure innovante combinant une analyse de cinq échantillons PDX par microscopie électronique à balayage à imagerie de blocs en série (ou SBF-SEM), les mathématiques appliquées et des approches d'apprentissage in silico basé sur l'intelligence artificielle. Différentes méthodologies pour segmenter automatiquement plusieurs éléments biologiques du tissu tumoral

(cellule, noyau, nucléole, mitochondrie, gouttelette lipidique, capillaire sanguin et zone hémorragique) ont été développées par des approches manuelles et de « machine learning » afin de constituer des banques d'entraînement. Certaines restent à optimiser. Une fois tous les éléments biologiques des tissus tumoraux segmentés et un jumeau digital de la tumeur obtenu, nous pourrions étudier en détail l'organisation tridimensionnelle des tissus tumoraux hépatiques et déterminer si certains paramètres bioarchitecturaux pourraient constituer des marqueurs biologiques pour la clinique. À travers ces deux projets complémentaires, le laboratoire espère déterminer si la voie de signalisation Wnt/b-caténine joue un rôle dans l'organisation interne des tissus tumoraux et si cette réorganisation joue un rôle dans la réponse à certains traitements. En parallèle, j'ai participé à un autre projet montrant le rôle central de la protéine EZH2 dans le caractère proliférant et agressif de certains hépatoblastomes. Ce travail a notamment montré que l'activité méthyl transférase d'EZH2 intervient activement dans les mécanismes de prolifération, de survie, de migration et de résistance au cisplatine des cellules tumorales et qu'elle joue aussi un rôle dans la croissance et l'angiogenèse tumorales.