

# AVIS DE SOUTENANCE DE THÈSE

DOCTORAT (Arrêté du 26 août 2022 modifiant l'arrêté du 25 mai 2016)

## Madame Cécile DOUALLE

candidate au diplôme de Doctorat de l'Université d'Angers, est autorisée à soutenir publiquement sa thèse

**le 23/05/2025 à 14h00**

**Institut de Cancérologie de l'Ouest**

**Amphithéâtre**

**15, rue André Boquel**

**49055 ANGERS Cedex 02**

sur le sujet suivant :

### **Modèles de cellules souches cancéreuses gliales comme outils de caractérisation cellulaire et moléculaire pour l'étude de thérapies ciblées**

Directeur de thèse : **Monsieur Franck LETOURNEL**

Composition du jury :

Monsieur Franck BIELLE, PU-PH Sorbonne Université, AP-HP, Rapporteur

Madame Hélène CASTEL-GANDOLFO, Directrice de Recherche Université de Rouen Normandie, Rapportrice

Madame Delphine GARNIER, MCU Sorbonne Université, Examinatrice

Monsieur Julien GOUJU, AHU CHU d'Angers, Co-encadrant

Monsieur Franck LETOURNEL, MCU-PH HDR Université d'Angers, Directeur de thèse

Monsieur Patrick SAULNIER, Professeur des Universités Université d'Angers, Examineur

### **Résumé de la thèse**

Le glioblastome (GBM) est la tumeur primitive la plus agressive du système nerveux central, classée grade IV par l'OMS parmi les gliomes. Le pronostic de ce cancer est sombre, aucun traitement efficace à long terme n'est disponible. Parmi différents facteurs, des cellules souches cancéreuses (cellules souches de GBM (CSG)) participent aux rechutes en raison de leur résistance thérapeutique et de leurs capacités d'auto-renouvellement. Afin d'améliorer le traitement du GBM en permettant leur élimination, ces travaux se sont concentrés sur la caractérisation de leur résistance thérapeutique et sur l'identification de thérapies ciblées efficaces sur ces cellules. Tout d'abord, des modèles accessibles de CSG ont été obtenus par dédifférenciation (dCSG) et validés sur leur morphologie, leur auto-renouvellement et l'expression de marqueurs spécifiques. La dédifférenciation entraîne l'acquisition rapide de résistance, associée à l'activation de voies de survie, de stockage du fer, de protection contre le stress oxydatif, ainsi qu'à une prolifération réduite. Les dCSG montrent également une expression augmentée des membres de la voie du ligand MIF qui s'accompagne de changements dans les fonctions du régulateur épigénétique EZH2. L'inhibition de MIF, par le 4-IPP, et de EZH2, par le GSK343, réduit la viabilité et entraîne la ferroptose des dCSG ce qui souligne l'intérêt de leur ciblage thérapeutique. Afin d'améliorer l'efficacité tout en réduisant les doses, l'effet de combinaisons d'inhibiteurs a été évaluée. Ainsi, la combinaison du 4-IPP avec la cyclosporine A diminue de façon synergique la viabilité des CSG, ce qui présente un fort potentiel thérapeutique.