

# Avis de Soutenance

Monsieur Antoine DEBIESSE

Immunologie

Soutiendra publiquement ses travaux de thèse intitulés

*Rôle de l'immunité innée dans la détection du stress oncogénique et l'immunosurveillance des stades précoces de la tumorigenèse*

dirigés par Madame Marie-cecile MICHALLET

Soutenance prévue le **vendredi 21 novembre 2025** à 14h00

Lieu : Amphithéâtre Christophe et Rodolphe Mérieux 28 Rue Laënnec, 69008 Lyon

Salle : Amphithéâtre Christophe et Rodolphe Mérieux

## Composition du jury proposé

Mme Marie-Cécile MICHALLET	CNRS Lyon	Directrice de thèse
Mme Sophie JANSSENS	Univversité de Gent (Belgique)	Rapporteuse
M. Fabio MARTINON	Université de Lausanne (Suisse)	Rapporteur
M. Julien FAGET	INSERM Montpellier	Examinateur
M. Julien CHERFILS-VICINI	CNRS Nice	Examinateur
Mme Caroline MOYRET-LALLE	Université Claude Bernard Lyon 1	Examinatrice

**Mots-clés :** Stress oncogénique, Sénescence, Immunogénicité, Immunosurveillance, Neutrophiles, Cellules NK,

## Résumé :

Le développement tumoral est initié par la dérégulation d'un oncogène ou d'un gène suppresseur de tumeur. Cette altération provoque un stress au sein de la cellule normale, appelé stress oncogénique (SO). Les cellules mettent alors en place des réponses adaptatives, telles que l'UPR (réponse aux protéines mal conformées – « Unfolded Protein Response »), afin de restaurer l'homéostasie cellulaire. Si la cellule échoue à s'adapter au SO, ces voies adaptatives déclenchent des mécanismes intrinsèques de sauvegarde comme la sénescence induite par l'oncogène (OIS) qui contre le développement tumoral. Dans le cadre de ma thèse, je me suis intéressé aux mécanismes extrinsèques de sauvegarde, et plus particulièrement à l'immunosurveillance des étapes précoces du développement tumoral, à savoir le SO et l'OIS, ainsi qu'à la réponse des cellules du système immunitaire inné. Pour mener à bien mon étude, j'ai bénéficié de résultats préliminaires générés au laboratoire dans le modèle murin MMTV-Neu de cancer du sein spontané. Les stades précoces (hyperplasie/dysplasie) et tardifs (carcinome invasif) de la tumorigenèse mammaire ont été caractérisés sur le plan anatomopathologique, et nos expériences de déplétion in vivo ont démontré pour la première fois dans un modèle de tumeur spontané une plasticité des neutrophiles au cours de la tumorigenèse, jouant un rôle anti-tumoral aux stades précoces et pro-tumoral aux stades tardifs. Afin de comprendre les mécanismes d'immunosurveillance précoce, nous avons généré des données de bulk RNA-seq de neutrophiles et de cellules épithéliales triées aux stades précoces et

tardif dans le modèle MMTV-Neu. L'analyse de ces données m'a permis de confirmer la reprogrammation fonctionnelle des neutrophiles sur le plan transcriptomique, et l'analyse du compartiment épithélial a révélé l'activation de la réponse UPR dès le stade précoce de la tumorigenèse. Nous avons pu valider ces observations dans un autre modèle murin de cancer du sein (BLG-cre ; BRCA1f/f ; p53+/-), à savoir l'activation de la voie de l'UPR dans les cellules préneoplasiques à partir de données de transcriptome, associée au recrutement des neutrophiles au stade préneoplasique. Pour comprendre le lien entre l'activation de l'UPR dans les cellules épithéliales et le recrutement de neutrophiles anti-tumoraux aux stades précoces, nous avons développé un modèle in vitro de cellules épithéliales mammaires surexprimant l'oncogène HRasG12V. Nous avons pu démontrer que la surexpression de HRasG12V induit un SO caractérisé par l'activation des voies de l'UPR, plus précisément IRE1 et PERK, et que les cellules épithéliales échouent à s'adapter et entrent en sénescence prématurée (OIS). De manière originale, les cellules présentent des caractéristiques immunogéniques dès le stade de SO, exprimant à la fois un sécrétome et des ligands membranaires régulés par les voies de l'UPR, et sont capables de recruter de manière spécifique les neutrophiles. Nous avons pu démontrer que les neutrophiles recrutés s'activent, dégranulent et produisent des espèces réactives de l'oxygène. En parallèle, dans le cadre d'un travail collaboratif, nous nous sommes intéressés à l'immunosurveillance des stades précoces, au moment de l'entrée en OIS, en étudiant les points de contrôle immunogénique. Nous avons observé que, tout comme les cellules sénescents répliquatives et celles induites par des dommages à l'ADN, les cellules en OIS recrutent les cellules NK. Cependant, contrairement aux autres types de sénescence, les cellules en OIS sont efficacement éliminées par les NK. Ce phénomène s'explique par l'absence du ganglioside disialylé GD3 à leur surface, qui, dans les autres sénescences, se lie à Siglec-7 et inhibe l'activité cytotoxique des NK. Dans les cellules en OIS, l'expression de RIP140 réprime l'axe ERR $\alpha$ -PGC1 $\alpha$  ce qui empêche l'induction de l'enzyme ST8SIA1, responsable de la synthèse de GD3, rendant ainsi les cellules sensibles en OIS à l'élimination par les NK.