

# Avis de Soutenance

Monsieur Gabriel CHEMIN

## Aspects moléculaires et cellulaires de la biologie

Soutiendra publiquement ses travaux de thèse intitulés

*Exploration des tumeurs associées aux syndromes neurologiques paranéoplasiques pour identifier les voies de différenciation des lymphocytes B dans le cancer de l'ovaire*

dirigés par Monsieur Bertrand DUBOIS

Soutenance prévue le **mardi 02 décembre 2025** à 13h30

Lieu : Salle des Conférences Médiathèque Paul Zech 8 avenue Rockefeller 69008 Lyon

### Composition du jury proposé

M. Bertrand DUBOIS	INSERM Lyon	Directeur de thèse
Mme Marion ESPELI	INSERM Paris	Rapporteuse
M. Michel COGNE	Université de Rennes 1	Rapporteur
Mme Eliane PIAGGIO	INSERM Paris	Examinatrice
M. Pierre MILPIED	INSERM Marseille	Examinateur
M. Pierre SAINTIGNY	Université Claude Bernard Lyon 1	Examinateur

**Mots-clés :** Tumeurs,Paranéoplasique,Cancer,

### Résumé :

Les lymphocytes B sont des médiateurs clés de l'immunité antitumorale. Leur infiltration de la tumeur, en particulier lorsqu'elles sont fonctionnellement organisées avec les cellules T dans les structures lymphoïdes tertiaires (TLS), est associée à une meilleure survie des patients, réponse aux immunothérapies et immunité antitumorale globale dans plusieurs types de cancers humains. Ces effets bénéfiques sont en partie liées à leur capacité à se différencier en plasmocytes (PC) producteurs d'anticorps ayant des fonctions antitumorales. Malgré une infiltration abondante de cellules B et de PC favorable au pronostic, les cancers de l'ovaire restent peu réactifs aux immunothérapies. Une meilleure compréhension des mécanismes de différenciation des cellules B in situ pourrait ouvrir de nouvelles perspectives pour le traitement des patientes. Pour répondre à cette question, nous nous sommes intéressés aux dégénérescences cérébelleuses paranéoplasiques (PCD) associées aux anticorps Yo. Ce sont des maladies neurologiques auto-immunes rares qui se développent parfois chez les patients atteints d'un cancer, notamment de l'ovaire ou du sein. La PCD Yo résulte de réponses immunitaires antitumorales cellulaires et humorales pathologiques ciblant des antigènes onconeuraux, dont les protéines neuronales exprimées par les cellules tumorales. Notre équipe a récemment démontré que, par rapport aux tumeurs de patientes sans PCD, les tumeurs ovariennes Yo sont plus fréquemment et plus fortement infiltrées par des cellules immunitaires, en particulier par des cellules B dominées par des PC producteurs d'IgG. Afin de caractériser la diversité, l'expansion clonale et les mécanismes de différenciation des cellules B infiltrant la tumeur (TIL-B), nous avons généré deux jeux de données uniques de séquençage ARN/

BCR à cellule unique de TIL-B et de PC purifiés à partir de 9 tumeurs ovariennes PCD et de 12 échantillons non PCD infiltrés de manière similaire. Les TIL-B présentaient un large éventail d'états de différenciation, notamment des cellules B naïves, mémoire (MBC) et du centre germinatif (GC), ainsi que des plasmablastes (PB) et des PC. Nous avons caractérisé 3 sous-ensembles de MBC atypiques FCRL4+ (AtM), susceptibles de se différencier directement en PC, et 2 sous-ensembles de PB. La déconvolution des cellules en cycle a révélé des AtM Ki67+. Ces résultats indiquent une activation, une prolifération et une différenciation in situ des TIL-B en PC. De plus, les données de séquençage BCR révèlent une forte expansion clonale des PC dans la plupart des tumeurs et une filiation clonale étendue des MBC/PC indiquant que les MBC donnent naissance aux PC. Nous avons mis en évidence deux voies distinctes menant à la génération de PC, l'une impliquant des cellules B GC de la zone sombre et de la zone claire, et l'autre passant par les AtM, les AtM en cycle et les PB, ce qui correspond respectivement à une voie extrafolliculaire (EF) et une voie folliculaire. De plus, nous montrons une différenciation directe de MBC, incluant des AtM, en PC par le partage de séquences nucléotidiques BCR entièrement identiques des chaînes lourdes et légères. Les clonotypes liés à l'EF ont présenté une augmentation du nombre de cellules et une diversité plus faible. De plus, afin d'étudier la recirculation des TIL-B, nous avons effectué un séquençage ARN/BCR à cellule unique de 10 échantillons sanguins appariés, révélant une recirculation accrue des clonotypes liés à l'EF dans le sang par rapport à ceux liés au GC. L'imagerie par immunofluorescence multispectrale d'échantillons de tissus appariés a montré qu'une expansion clonale élevée des PC se produisait dans les tumeurs sans TLS avec GC matures et a révélé des agrégats lymphoïdes EF contenant des AtM FCRL4+ et des PC en cycle ou non, suggérant des sites de réaction EF in situ. Ces données révèlent que les tumeurs ovariennes favorisent une différenciation locale importante des TIL-B en PC, principalement via une voie EF.