

# Avis de Soutenance

Monsieur Lucas GORKA

Biologie cellulaire

Soutiendra publiquement ses travaux de thèse intitulés

*Implication de la macropinocytose dans l'agressivité et la progression des glioblastomes*

dirigés par Madame Erika COSSET

Soutenance prévue le **vendredi 05 décembre 2025** à 13h00

Lieu : Salle des thèses Université Lyon 1 - 8 avenue Rockefeller 69008 Lyon

## Composition du jury proposé

Mme Erika COSSET	CNRS Lyon	Directrice de thèse
Mme Julie GAVARD	CNRS Nantes	Rapporteuse
M. Thierry VIROLLE	INSERM Nice	Rapporteur
Mme Laetitia LINARES	INSERM Montpellier	Examinatrice
M. Vincent PICCO	Centre Scientifique de Monaco	Examineur
M. François DUCRAY	Université Claude Bernard Lyon 1	Examineur
Mme Marie CASTETS	INSERM Lyon	Invitée
Mme Laetitia SEGUIN	INSERM Nice	Invitée

**Mots-clés :** macropinocytose, glioblastome, cancer,

## Résumé :

Le glioblastome (GBM) est une tumeur cérébrale hautement agressive, caractérisé par une survie médiane inférieure à 20 mois en dépit des récentes avancées médicales. Cette résistance thérapeutique est en grande partie attribuée à leur hétérogénéité inter- et intra-tumorale, à leur forte capacité d'invasion du tissu cérébral sain, ainsi qu'à leur aptitude à s'adapter à un microenvironnement hostile, hypoxique, déprivés en nutriments avec une présence d'agents chimiothérapeutiques. Pour maintenir leur croissance dans ces conditions, les cellules tumorales exploitent des voies métaboliques alternatives, créant ainsi des dépendances spécifiques et des vulnérabilités pouvant être exploitées au niveau thérapeutique. Parmi ces adaptations, la macropinocytose, un processus d'endocytose non spécifique permettant l'internalisation de grandes quantités de liquide extracellulaire, émerge comme un mécanisme central d'acquisition de nutriments. Ce mécanisme repose sur la formation de larges protrusions membranaires (ruffles) qui, par déformation puis fusion avec la membrane plasmique, engendrent des vésicules volumineuses dépourvues de revêtement, appelées macropinosomes. Celles-ci sont ensuite intégrées au réseau endocyttaire permettant l'acheminement intracellulaire de composants extracellulaires. Ces dix dernières années, ce phénomène a été reconnu comme essentiel pour surmonter le stress nutritionnel dans des cancers porteurs de mutations de KRAS. Cependant, son rôle et sa régulation dans le GBM, dépourvu de cette altération, suggèrent que les voies de signalisation à l'origine de ce processus

diffèrent significativement de celles décrites dans d'autres types de cancers et restent peu explorés. Dans ce contexte, nous avons formulé l'hypothèse que la macropinocytose constituerait un mécanisme d'adaptation cellulaire induit par les conditions hostiles du microenvironnement tumoral. En fournissant de l'énergie aux cellules cancéreuses, ce mécanisme pourrait représenter une cible thérapeutique prometteuse dans le traitement du GBM. Dans cette étude, nous avons analysé l'activité macropinocytaire de lignées cellulaires de GBM dérivées de patients. Nous avons observé une hétérogénéité importante dans leur activité basale, ainsi qu'une induction macropinocytaire différentielle en réponse à divers stress présent au sein du microenvironnement tumoral. En isolant physiquement les macropinosomes à l'aide de différentes méthodes, nous avons identifié plusieurs protéines potentiellement associées à leur formation et à leur maturation via spectrométrie de masse. L'inhibition de l'expression protéique de ces candidats modulent significativement la progression tumorale, in vitro et in vivo. En effet, nos données montrent que l'inhibition de la macropinocytose réduit l'agressivité tumorale et prolonge la survie dans un modèle murin orthotopique de GBM. Parallèlement, un criblage pharmacologique à large échelle, visant à identifier des molécules capables de réguler l'activité macropinocytaire et, consécutivement, la viabilité cellulaire, a été mené sur des modèles 3D dérivés de patients. Ces résultats mettent en évidence le rôle joué par la macropinocytose dans l'adaptation métabolique des cellules de GBM, et renforce l'intérêt porté à ce mécanisme dans le traitement de cancer hautement agressif.