

DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **08 octobre 2024**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Madame Charlotte HERNANDEZ**

Titre de la thèse : Contribution de la polarité cholinergique du système nerveux autonome à la pathogenèse de l'hépatocarcinome : implications en pharmacologie

Résumé



Les fonctions du système nerveux autonome sont décrites depuis plusieurs décennies. Cependant, son rôle dans la biologie cellulaire des tissus innervés n'a fait que plus récemment l'objet d'un intérêt soutenu, en particulier en cancérologie. Les fibres afférentes et efférentes de ce système innervent les organes périphériques et contribuent au maintien de l'homéostasie de l'organisme. Elles sont impliquées dans les processus de développement, de réparation et de régénération. Tous ces phénomènes sont, de leur côté, documentés depuis longtemps comme étant associés au cancer. De nouvelles preuves suggèrent que les cellules cancéreuses profitent de l'innervation pathologique associée au cancer pour favoriser l'initiation et la progression de la maladie. En effet, le système nerveux autonome joue un rôle important dans le développement de diverses tumeurs localisées dans des organes innervés physiologiquement comme le pancréas, les ovaires et l'utérus, en régulant notamment la prolifération, la différenciation, la migration, et la dissémination des cellules cancéreuses. Le foie, en tant qu'organe innervé, voit sa physiopathologie également conditionnée par le système nerveux autonome. Toutefois, peu d'études détaillées ont documenté le rôle des fibres nerveuses autonomes dans le carcinome hépatocellulaire (CHC) et sa progression. Cette thèse a exploré la régulation du système nerveux autonome dans l'apparition et la progression du cancer du foie, ainsi que les conséquences de sa modulation dans le but d'identifier de potentielles nouvelles stratégies thérapeutiques fondées sur le niveau de connaissance et de sûreté des médicaments ciblant

cette grande fonction physiologique depuis des décennies. Pour cela, nous avons eu recours à des échantillons cliniques, de rats, de souris, ainsi qu'à des cellules primaires, des sphéroïdes, des hépatocytes primaires, et différentes lignées cellulaires. Par immunofluorescence, nous avons mis en évidence la présence de marqueurs neuronaux et plus spécifiquement la colocalisation d'un marqueur immature et d'un marqueur cholinergique dans la capsule et la masse tumorale d'échantillons cliniques. A l'échelle protéique, nous avons montré que ces mêmes marqueurs corrélaient avec l'apparition et la progression de la maladie dans des échantillons cliniques et de rats. En utilisant des données de bio-informatique, nous avons stratifié les CHC en deux groupes : adrénérgique et cholinérgique en utilisant un score neuronal défini par une approche mathématique simple. A partir de cette stratification, nous avons identifié les tumeurs cholinérgiques, comme étant corrélées aux mutations TP53 ($p \leq 0,05$), à un intervalle sans progression et à une survie globale plus courts que les tumeurs adrénérgiques. De plus, elles étaient corrélées à des traits moléculaires plus pathogènes (tels que, des signatures transcriptomiques prolifératives, moins différenciées, riches en AFP, associées à des fonctions mitotiques plus élevées), ainsi qu'à des caractéristiques définissant la classe proliférative du CHC (CHC agressif) contrairement aux tumeurs adrénérgiques. Enfin, en inhibant pharmacologiquement la voie cholinérgique par des antagonistes muscariniques et leurs contrôles nicotiques in vitro, nous avons observé une diminution de la croissance cellulaire indépendante de l'ancrage ainsi qu'une synergie avec les inhibiteurs de tyrosine kinase (ITKs) sorafenib et lenvatinib, tout en préservant les fonctions hépatocytaires des cellules primaires testées. Dans l'ensemble, nos travaux suggèrent que la polarité cholinérgique est défavorablement impliquée dans la pathogénicité du carcinome hépatocellulaire et constitue donc une cible d'intérêt futur, légitime en thérapeutique.

Mots-clés : Foie, Carcinome hépatocellulaire, Système nerveux autonome, Innervation cholinérgique, Résistance aux ITKs, Pharmacologie