

DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **21 novembre 2024**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Madame Mirela-Diana ILIE**

Titre de la thèse : Etude du microenvironnement dans les tumeurs hypophysaires gonadotropes pour l'identification de marqueurs pronostiques et de nouvelles cibles thérapeutiques

Résumé



Contexte: Le microenvironnement tumoral (TME) représente une voie prometteuse pour comprendre la biologie des tumeurs gonadotropes, ainsi qu'un outil pronostique et thérapeutique intéressant. Ici, j'ai étudié le TME gonadotrope afin de comprendre son rôle et d'identifier des marqueurs pronostiques et des cibles thérapeutiques. Méthodes: Transcriptomique unicellulaire (6 tumeurs), analyses bio-informatiques, étude in vivo dans un modèle murin, études immunohistologiques sur cohortes cliniques. Résultats: Dans la 1ère partie concernant les cellules folliculo-stellaires S100B+, en utilisant l'immunohistochemie, j'ai montré que ces cellules étaient hétérogènement distribuées dans les tumeurs gonadotropes, ainsi que leur importance potentielle pour le maintien des cellules tumorales dans un état plus différencié et faiblement prolifératif (rôle anti-tumorigène). Dans la 2ème partie, en utilisant la transcriptomique unicellulaire et la bio-informatique, j'ai identifié les mastocytes comme nouvelle population dans les tumeurs gonadotropes avec des rôles pro-angiogéniques et pro-tumorigènes potentiels. La déplétion des mastocytes a conduit à une réduction de la densité des microvaisseaux et à une augmentation de l'apoptose dans les tumeurs gonadotropes L β T2. Enfin, la présence de mastocytes et leur corrélation positive avec la densité des microvaisseaux ont été confirmées dans une cohorte clinique, où les mastocytes ont été associés également à une progression plus rapide après la chirurgie.

Conclusion: Mon travail a contribué à faire progresser nos connaissances sur la biologie des tumeurs gonadotropes, en particulier sur la composition, l'hétérogénéité, le rôle et l'utilité du TME.

Mots-clés : tumeurs gonadotropes,microenvironnement tumoral,transcriptomique unicellulaire