

## DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **11 juin 2025**

Nom de famille et prénom de l'auteur. e : **Madame Chunmei WEI**

Titre de la thèse : Identification d'une signature hypoxique commune dans les cellules de glioblastome

### Résumé



Le glioblastome (GBM), classé comme gliome de grade IV, est la tumeur cérébrale primaire la plus agressive et mortelle, caractérisée par une prolifération rapide, une infiltration diffuse dans le tissu cérébral environnant, et un taux de récurrence élevé. Malgré les progrès de la thérapie multimodale (y compris la chirurgie, la radiothérapie et la chimiothérapie), la survie médiane des patients atteints de GBM reste sombre (14-18 mois), ce qui explique un besoin urgent de nouvelles stratégies de traitement. La GBM présente un degré profond d'hétérogénéité au niveau moléculaire et cellulaire à l'intérieur et entre les patients. Génétiquement, différents sous-types sont définis par des mutations génétiques et/ou des amplifications telles que EGFR, TP53 ou PTEN. Au sein d'une même tumeur, les populations subclonales présentent différentes altérations génomiques qui favorisent l'adaptation et la résistance aux traitements. Au niveau cellulaire, les tumeurs GBM englobent de multiples types de cellules, y compris les cellules souches de gliome (GSC), qui stimulent la progression de la tumeur, la résistance au traitement, et la récurrence. En outre, les gradients microenvironnementaux des nutriments, des facteurs de croissance et de l'oxygène favorisent la diversité des phénotypes cellulaires, crée une mosaïque des états cellulaires prolifératifs, invasifs et calmes, augmentant l'hétérogénéité intratumorale. GBM affiche également un gradient de débit d'oxygène variant entre 0,2 et 2%. L'hypoxie provient du système vasculaire anormal de la tumeur, un vaisseau sanguin chaotique et fuyant déclenché par l'angiogenèse. Cet approvisionnement inefficace en sang provoque une hypoxie sévère, qui induit des facteurs inducteurs de l'hypoxie (HIF-1 $\alpha$  et HIF-2 $\alpha$ ), connus pour être responsables des réponses adaptatives comprenant l'angiogenèse (via VEGF), la reprogrammation métabolique (telle que la régulation glycolytique), et l'invasion. Malgré l'hétérogénéité du GBM, nous avons émis l'hypothèse que les cellules de GBM pourraient partager une signature commune à l'hypoxie. Par conséquent, le but de notre étude était d'étudier les mécanismes qui sous-tendent l'adaptation des cellules GBM à l'hypoxie. Pour ce faire, nous avons d'abord exposé des lignées cellulaires de GBM dérivés de patients à l'hypoxie (1% O<sub>2</sub>) comparativement à des conditions de culture standard (21% O<sub>2</sub>) et effectué une analyse du transcriptome entier pour identifier les gènes réactifs à l'hypoxie. Comme prévu, nos données ont

révélé des gènes exprimés de manière différenciée et uniques à chaque lignée cellulaire, ce qui indique un degré élevé d'hétérogénéité intertumorale. Remarquablement, nous avons identifié deux gènes qui étaient couramment surrégulés dans toutes les lignées cellulaires: ATF3 et ZFP36. Nous avons trouvé ici une corrélation entre leur expression et une faible survie des patients (dans les bases de données du cancer genome atlas (TCGA) et du Chinese Glioma genome atlas (CGGA)). Pour étudier le rôle de l'atf3 et du ZFP36, les deux gènes ont été éliminés dans des lignées de cellules souches et différenciées GBM dérivées du patient. Ensuite, on a observé une inhibition de la viabilité cellulaire, de la migration et de la capacité clonogénique. En ce qui concerne leur métabolisme, nous avons montré une diminution de la respiration oxydative et de la glycolyse lors de la chute de l'atf3 et du ZFP36. De plus, l'inhibition de l'atf3 et du ZFP36 a induit une modulation de plusieurs voies de signalisation en aval de gènes dont l'akt. Enfin, la destruction des deux gènes a considérablement retardé la croissance orthotopique des tumeurs GBM chez les souris immunodéficientes.

**Mots-clés :** ATF3,ZFP36,hypoxie,glioblastome,heterogeneity,microenvironnement