

HABILITATION A DIRIGER DES RECHERCHES

Date de la soutenance : **11 décembre 2024**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Monsieur VIRARD Francois**

Titre des travaux : « *Morts cellulaires contrôlées et cancers de la cavité orale - Signalisation Moléculaire et Perspectives Cliniques* »



Résumé

J'ai consacré une part significative de mon travail de recherche à l'étude des morts cellulaires, une thématique initiée durant ma thèse au sein l'équipe du Pr Serge Lebecque. Ainsi, j'ai participé à l'identification du complexe de mort initiant l'apoptose en aval de TLR3. J'ai également eu la possibilité de travailler sur les cancers de la cavité orale, sujet d'étude qui m'a permis d'identifier des paramètres dictant la réponse de TLR3 entre mort et inflammation. L'induction de la mort par l'activation de TLR3 dans les cellules tumorales a ouvert la voie à des applications potentielles dans le traitement des cancers, une stratégie qui s'est concrétisée par le dépôt d'un brevet.

J'ai ensuite rejoint l'équipe du Dr Toufic Renno pour caractériser la mort cellulaire induite par la perte d'interaction entre MyD88, un adaptateur de la voie des TLR, et la protéine ERK, une kinase clef de la signalisation oncogénique de la voie RAS. Le potentiel thérapeutique de cette étude était ici exploité par une molécule capable d'inhiber cette interaction. Cette molécule, EI52, faisant l'objet d'un brevet, les possibilités de communications et de publications sont restées limitées pendant de nombreuses années.

Pendant cette période, mon expertise dans le domaine des morts cellulaires m'a permis d'établir des collaborations au sein du CRCL avec le Dr Gabriel Ichim ou avec le Pr Phillippe Kemoun à l'université de Toulouse.

Intégrer les cancers oraux dans les thématiques des équipes auxquelles j'ai participé a toujours été une évidence pour moi. Dans cette optique, j'ai entrepris un criblage d'une série de lignées de cancers oraux afin d'évaluer le potentiel thérapeutique d'un ligand de TLR3. Bien que ce modèle se soit révélé résistant, l'étude de cette résistance a été l'occasion d'identifier des leviers permettant de modifier la sensibilité de ces cellules tumorales. J'ai eu ensuite l'opportunité d'encadrer une thèse d'exercice au cours de laquelle nous avons pu développer une méthode de culture de kératinocytes primaires gingivaux. Ce travail a permis la dérivation, plus tard, d'une lignée de cancer de la langue issue d'un patient NF/NB. Nous avons également pu valider un protocole de mise en culture de pièces d'exérèse des voies aérodigestives supérieures permettant l'évaluation de traitement *ex-vivo*, un travail de recherche translationnelle favorisé par l'intégration du CRCL au sein du CBL.

J'ai eu l'opportunité de me former au domaine des data-sciences et des analyses multi-omiques. Au cours de ma mobilité, j'ai développé une expertise spécifique dans l'identification des signatures mutationnelles, expertise qui

me permet aujourd'hui de participer à plusieurs projets de recherche internationaux du CIRC, au sein duquel mon statut de « *Visiting scientist* » a été prolongé.

