

## HABILITATION A DIRIGER DES RECHERCHES

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

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Madame MAHTOUK Karène**

Titre des travaux : « *Exploration du Microenvironnement Tumoral : des données omiques à la validation des mécanismes Biologiques* »



### Résumé

L'analyse de données *omiques* offre une approche globale pour explorer la complexité des interactions biologiques, notamment au sein de microenvironnements tumoraux ou inflammatoires. Au-delà d'une simple cartographie descriptive, ces données, lorsqu'elles sont étudiées en lien avec la littérature et interprétées de manière à leur donner une signification biologique, permettent de formuler des hypothèses qui, une fois validées, conduisent à une meilleure compréhension des mécanismes biologiques sous-jacents. Par cette approche, je me suis initialement intéressée au rôle du microenvironnement tumoral dans le myélome multiple (MM), une néoplasie lymphocytaire B affectant les plasmocytes localisés dans la moelle osseuse. J'ai ensuite élargi cette approche à d'autres contextes pathologiques, tels que le syndrome de von Hippel-Lindau (VHL), une maladie héréditaire aux manifestations cliniques complexes prédisposant au développement de tumeurs diverses, ainsi que l'histiocytose Langerhansienne, une pathologie rare provoquant une inflammation anormale et des lésions dans divers tissus et organes.

Notre équipe s'intéresse aux carcinomes épidermoïdes de la cavité buccale (OSCC, de l'anglais Oral Squamous Cell Carcinoma), un des principaux types de carcinome épidermoïde des voies aérodigestives supérieures, la plupart des patients ayant un pronostic défavorable. Les projets développés au sein de l'équipe visent à comprendre les trajectoires évolutives sous-jacente à l'évolution des lésions pré-malignes ainsi que l'hétérogénéité intra- et inter-tumorale en fonction de facteurs étiologiques particuliers. L'OSCC est généralement associé au tabagisme et à une consommation excessive d'alcool mais 10 à 15 % des cas sont diagnostiqués chez des patients qui n'ont jamais fumé ni bu d'alcool. Afin d'évaluer l'impact du tabagisme sur l'ensemble de l'écosystème tumoral, y compris les cellules immunitaires et non-immunitaires du microenvironnement, nous avons analysé des biopsies tumorales de patients fumeurs et non-fumeurs en utilisant la technologie de séquençage d'ARN sur cellule unique (scRNAseq). Nous avons observé que les tumeurs issues de patients fumeurs ou non-fumeurs constituaient des écosystèmes différents caractérisés par des infiltrats immunitaires distincts, corrélés à des sous-populations de fibroblastes associés au cancer (CAFs) particulières. Ainsi, certaines sous-populations de CAFs façonneraient le microenvironnement immunitaire dans l'OSCC en influençant le recrutement et la fonction de certaines populations de cellules immunes. Nous explorons cette problématique en combinant des approches multi-*omiques* et des analyses fonctionnelles. A terme, ces travaux permettront d'approfondir notre compréhension du rôle du microenvironnement dans l'OSCC et au cours de l'évolution tumorale, avec la perspective d'identifier des facteurs environnementaux qui pourraient être ciblés pour prévenir la progression tumorale et améliorer traitements de l'OSCC.