



Université Claude Bernard



DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **Le 26 Septembre 2019**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Madame ROGER Elodie.**

Titre de la thèse : « *Implication du TGF β dans le remodelage nerveux associé à l'adénocarcinome canalaire pancréatique* »



L'adénocarcinome canalaire pancréatique (ADKP) est l'une des tumeurs solides avec le pronostic le plus sombre. Le stroma de ces tumeurs, très abondant, est composé de matrice extra cellulaire ainsi que de cellules stromales (incluant des fibroblastes activés associés au cancer ou des cellules immunitaires). Les fibres nerveuses infiltrant ce stroma tumoral sont considérées comme une caractéristique des ADKP, impliquées dans le phénomène de remodelage nerveux, qui participent aux douleurs neuropathiques, à la dissémination des cellules tumorales, ainsi qu'à la rechute de la maladie après chirurgie. Le remodelage nerveux associé aux ADKP est régulé par un réseau fonctionnel, impliquant des interactions physiques et moléculaires entre cellules tumorales, cellules nerveuses dont les cellules de Schwann et les autres cellules stromales. Dans cette étude, nous avons démontré que les cellules de Schwann (cellules gliales, soutien des neurones périphériques) stimulent l'agressivité (migration, invasion, tumorigénicité) des cellules pancréatiques tumorales de façon dépendante du TGF β (Transforming Growth Factor beta). En effet, nous révélons que le milieu conditionné des cellules de Schwann est enrichi en nombreuses molécules de signalisation, incluant de grandes quantités de TGF β capable d'activer sa voie de signalisation dépendante des protéines SMAD, au sein des cellules cancéreuses. Des analyses de spectrométrie de masse des sécrétomes des cellules de Schwann et des cellules tumorales pancréatiques, cultivées seules ou ensemble, soulignent le rôle central du TGF β dans les interactions neuro-épithéliales, comme illustré par la signature protéomique relative aux mécanismes d'adhésion et de motilité cellulaires. Ainsi, ces résultats démontrent que les cellules de Schwann sont une source de TGF β dans les ADKP, et jouent un rôle crucial dans l'acquisition de propriétés agressives par les cellules tumorales.

Mots clefs : Adénocarcinome Canalaire Pancréatique ; Remodelage nerveux ; Invasion périneurale ; TGF β ; Motilité cellulaire.
