



Université Claude Bernard



# DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **18 octobre 2021**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Monsieur WU Zhichong**

Titre de la thèse : « *Rôle des interactions stromal-immunes à un stade précoce dans le microenvironnement tumoral de l'adénocarcinome pancréatique* »

## Résumé



Pendant de nombreuses années, lors des pratiques cliniques, l'adénocarcinome canalaire pancréatique (PDAC) a été considéré comme 'le seigneur du cancer' par les chirurgiens et les oncologues. Une quantité excessive de tissu desmoplastique jusqu'à 80-90% est une caractéristique du PDAC par rapport à d'autres tumeurs malignes. L'interaction entre les cellules stromales et les cellules cancéreuses dans le microenvironnement tumoral (TME) contribue à la progression tumorale et à la résistance thérapeutique. Les mécanismes dont le stroma module la progression tumorale dans le PDAC ne sont pas encore entièrement compris. Notre étude sur les interactions stroma-système immunitaire au stade précoce du PDAC sont essentielles pour comprendre les mécanismes immunosuppresseurs dans ce cancer. Dans ma thèse de doctorat, à travers l'identification d'une protéine de la matrice extracellulaire stromale  $\beta$ ig-h3 et d'une sous-population de cellules souches localisées dans le stroma de TME, appelées cellules souches péricytaire (PeSC), nous avons démontré que les composants du stroma sont fortement impliqués au stade d'initiation du PDAC, favorisant la croissance tumorale, créant un TME immunosuppresseur et modulant la quantité et la qualité des cellules immunitaires recrutées ou résidentes. Nous avons montré par des expériences *in vivo* l'implication de ce compartiment stromal dans la résistance à l'immunothérapie anti-PD-1. Par conséquent, l'élimination de la protéine  $\beta$ ig-h3 par une approche anticorps ou le ciblage des PeSC ont montré des potentiels pour restaurer l'immunité antitumorale, le remodelage du microenvironnement immunosuppresseur et libérer l'efficacité des immunothérapies existantes pour le PDAC.

**Mots clés :** l'adénocarcinome canalaire pancréatique, stroma, le microenvironnement tumoral, immunosuppression, résistance à l'immunothérapie

