

Discipline : Neuro-Oncologie

Sujet : Impact des contraintes mécaniques sur l'hétérogénéité cellulaire et le microenvironnement immunosuppresseur du glioblastome

Acronyme : GLIO-BIOMECANO

Mots clés : glioblastome, hétérogénéité tumorale, matrice, enveloppe nucléaire, système cGAS/STING

Direction de thèse : Castel Hélène

Unité de recherche : UMR1245 CBG (Laboratoire « Cancer and Brain Genomics)

Etablissement : Université de Rouen Normandie

Type de financement : Contrat doctoral établissement

Contact : helene.castel@univ-rouen.fr

La survie des patients atteints d'un glioblastome reste limitée à 15-17 mois. La résistance aux traitements et la récurrence tumorale quasi-systématique sont principalement liées à l'hétérogénéité intra-tumorale, l'invasion dans le parenchyme cérébral et à un microenvironnement immunosuppresseur.

Notre hypothèse est que le stress mécanique exercé sur les cellules de GB au cours de l'invasion, contrôle l'hétérogénéité tumorale et l'immunosuppression, et contribue à la récurrence. Les contraintes mécaniques pourraient causer des ruptures de l'enveloppe nucléaire qui protège l'ADN, et donc altérer l'expression des gènes, et consécutivement le développement tumoral. Nos premiers résultats indiquent que la contrainte mécanique induit des défauts au niveau du noyau, des dommages à l'ADN et une modification de l'expression des gènes dans différentes lignées cellulaires de glioblastome. L'objectif du projet de thèse est donc d'explorer les liens entre les niveaux d'expression des protéines de l'enveloppe nucléaire et la régulation de certaines voies de signalisation telle que celles potentiellement responsables d'un environnement immunosuppresseur, notamment à la récurrence.

Premièrement, nous rechercherons des liens entre les niveaux d'expression des protéines de l'enveloppe nucléaire et l'activation de voies de signalisation en lien avec l'immunité en fonction des sous-groupes moléculaires de glioblastome. Deuxièmement, nous étudierons le rôle de contraintes mécaniques sur la répartition des protéines nucléaires et cytosoliques, et sur le transcriptome des cellules de glioblastome. Troisièmement, nous testerons l'impact in vivo des changements moléculaires associés à la migration sous contrainte chez des souris greffées par des cellules de glioblastome.

Ce projet est donc crucial pour permettre l'efficacité de nouvelles immunothérapies, et lutter contre la récurrence du glioblastome.

Patient survival in glioblastoma remains limited to 15-17 months. Resistance to treatment and almost systematic tumor recurrence are mainly linked to intratumoral heterogeneity, invasion into the brain parenchyma and an immunosuppressive microenvironment.

Our hypothesis is that mechanical stress exerted on glioblastoma cells during invasion, controls tumor heterogeneity and immunosuppression, and contributes to recurrence. Mechanical stress could cause ruptures in the DNA-protecting nuclear envelope, thereby

altering gene expression and consequently tumor development. Our initial results indicate that mechanical stress induces nuclear defects, DNA damage and alters transcriptomic signatures in various glioblastoma cell lines. The aim of this PhD project is therefore to explore the links between the expression levels of nuclear envelope proteins, DNA damage and the regulation of selected signaling pathways, which are potentially responsible for an immunosuppressive environment, particularly at recurrence.

First, we will investigate links between nuclear envelope protein expression levels and activation of immune pathways as a function of glioblastoma molecular subgroups. Second, we will study the role of mechanical stress on the distribution of nuclear and cytosolic proteins, and on the transcriptomic of glioblastoma cells. Third, we will test *in vivo* the impact of molecular changes associated with stress migration in mice engrafted with glioblastoma cells. This project will enable us to assess the role biomechanics on the heterogeneity of glioblastoma cells, and to identify novel therapeutic targets. This work is therefore crucial to the efficacy of new immunotherapies, and to the fight against glioblastoma recurrence.