



UNIL | Université de Lausanne

Faculté de biologie
et de médecine

Soutenance de thèse

Madame Xiaoyun Li

Master of Science

Université de Soochow, Taiwan

Soutiendra en vue de l'obtention du grade de
Doctorat ès sciences de la vie (PhD)
de l'Université de Lausanne

sa thèse intitulée :

**The symbiotic system in the tumor microenvironment
that supports tumor progression**

Directeur·trice de thèse :

Monsieur le Professeur
Ping-Chih Ho

Cette soutenance aura lieu

**Lundi 10 octobre 2022
à 17:00**

Salle B301, Bâtiment CLE, ch. des Boveresses 155, 1066 Epalinges

L'entrée est publique

Prof. Niko GELDNER
Directeur de l'École Doctorale

26.09.22

Résumé public large

Mon nom est Xiaoyun Li du département d'oncologie fondamentale au sein de la faculté de biologie et de médecine à l'université de Lausanne. Pendant mon doctorat, je me suis principalement concentré sur la diaphonie métabolique dans le microenvironnement tumoral. Les cellules stromales tumorales transfèrent des nutriments aux cellules tumorales pour répondre à leurs besoins énergétiques. L'existence d'une diaphonie métabolique entre les cellules stromales tumorales telles que les fibroblastes associés au cancer (CAF) et les macrophages associés aux tumeurs (TAM) est encore inconnue. Il a été découvert que cibler le métabolisme de la glutamine améliore la réponse immunitaire anti-tumorale. Cependant, le principal producteur de glutamine dans le microenvironnement tumoral (TME) et la voie de signalisation sous-jacente qui régule la production de glutamine restent inconnus. Dans cette étude, j'ai découvert que le liquide interstitiel tumoral contient des niveaux plus élevés de glutamine par rapport à celui du sérum dans des modèles de tumeurs murins et des patients atteints de carcinome hépatocellulaire. En explorant le TME dans un modèle de mélanome de souris, j'ai révélé que les fibroblastes associés au cancer (CAF) sont les principaux producteurs de glutamine, qui accentue les phénotypes pro-tumoraux et immunosuppresseurs des macrophages associés aux tumeurs (TAM) via une reprogrammation métabolique. Mécaniquement, les lipides produits par les cellules cancéreuses, en particulier le palmitate, stimulent la spécialisation transcriptomique et fonctionnelle des CAF vers des CAF inflammatoires par un processus de détection des lipides qui dépend du TLR4. Ce processus de détection des lipides dépendant du TLR4 active la voie de signalisation Syk-NF- κ B pour déclencher la sécrétion d'IL-6 afin d'orchestrer la polarisation inflammatoire des CAF. À la suite de cette spécialisation fonctionnelle induite par les cellules cancéreuses, les CAF augmentent la production de glutamine pour soutenir le phénotype pro-tumoral dans les TAM. Collectivement, nos résultats dévoilent une symbiose métabolique inexplorée entre les cellules cancéreuses, les CAF et les TAM, qui joue un rôle central dans l'orientation de la nature suppressive des TAM pour favoriser la progression tumorale.