THESE DE DOCTORAT DE

NANTES UNIVERSITE

ECOLE DOCTORALE N° 605
Biologie-Santé
Spécialité : Cancérologie

Par
Hortense PERDRIEAU

Caractérisation longitudinale à haute résolution d'un modèle complexe 3D in vitro de cancer du poumon pour étudier la résistance à la chimio-immunothérapie

Thèse présentée et soutenue à Nantes, le 01 décembre 2026
Unité de recherche : Centre de Recherche en Cancérologie et Immunologie Nantes-Angers (CRCI²NA), INSERM UMR1307, CNRS UMR6075, Nantes Université, Université d'Angers

Rapporteurs avant soutenance :

Nadège BERCOVICI
Diane DAMOTTE

Composition du Jury :
Attention, en cas d'absence d'un des membres du Jury le jour de la soutenance, la composition du jury doit être revue pour s'assurer qu'elle est conforme et devra être répercutée sur la couverture de thèse

Président :	Prénom Nom	Fonction et établissement d'exercice (8)	*(à préciser après la soutenance)*
Examinateurs :	Prénom Nom	Fonction et établissement d'exercice (8)	
	Prénom Nom	Fonction et établissement d'exercice (8)	
	Prénom Nom	Fonction et établissement d'exercice (8)	
	Prénom Nom	Fonction et établissement d'exercice (8)	
Dir. de thèse :	Prénom Nom	Fonction et établissement d'exercice (8)	
Co-dir. de thèse :	Prénom Nom	Fonction et établissement d'exercice (8)	*(si pertinent)*

Titre : Caractérisation longitudinale à haute résolution d'un modèle complexe 3D in vitro de cancer du poumon pour étudier la résistance à la chimio-immunothérapie

Mots clés : Cancer du poumon, modèle complexe 3D, résistance à la chimio-immunothérapie

Résumé : Le cancer du poumon est la première cause de décès par cancer dans le monde, le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) représentant 80 à 85 % des cas. Les inhibiteurs de points de contrôle immunitaires (ICI) ont révolutionné le traitement du CBNPC, mais leur bénéfice reste limité par des résistances orchestrées par le microenvironnement tumoral (TME) et un accès restreint aux tumeurs après les premières lignes de traitement. Pour pallier cette limitation, nous avons développé un modèle de sphéroïdes 3D dérivés de CBNPC afin de caractériser l'influence du TME sur la résistance aux ICI. La caractérisation longitudinale a démontré que ce modèle reproduit des programmes transcriptionnels clés des tumeurs de patients, avec un TME spatialement organisé et hétérogène, favorisant un microenvironnement immunosuppressif.

Le suivi longitudinal a révélé que la chimio-immunothérapie induisait la sénescence des cellules tumorales, l'activation de la réparation de l'ADN, et une réduction de la prolifération et des propriétés invasives, tandis que le compartiment immunitaire présentait une augmentation des sous-populations inflammatoires anti-tumorales et une diminution des populations immunosuppressives.

En conclusion, ces travaux établissent notre modèle de sphéroïdes 3D comme un outil puissant et cliniquement pertinent pour élucider les effets du traitement sur les cellules tumorales et du TME. Ces travaux ouvrent la voie à l'identification de nouvelles cibles et biomarqueurs associés à la résistance à la chimio-immunothérapie dans le CBNPC, offrant de nouvelles perspectives thérapeutiques.

Title : High resolution profiling of a complex in vitro 3D lung cancer model to monitor resistance to chemo-immunotherapy

Keywords: Lung cancer, complex 3D model, resistance to chemo-immunotherapy

Abstract: Lung cancer is the leading cause of cancer-related deaths worldwide, with non-small cell lung cancer (NSCLC) accounting for 80–85% of cases. Immune Checkpoint Inhibitors (ICI) have revolutionized NSCLC treatment, yet their benefits remain constrained by TME-driven resistance and limited tumor accessibility beyond first-line treatment.

To overcome this limitation, we developed an advanced NSCLC-derived 3D spheroid model to characterize the influence of the TME on ICI resistance. Longitudinal characterization demonstrated that this model reproduces key transcriptional programs observed in patient tumors, with a spatially organized TME and marked subpopulation heterogeneity, promoting an immunosuppressive microenvironment.

Longitudinal monitoring revealed that chemo-immunotherapy induced tumor cell senescence, DNA repair activation, and reduced proliferation and invasiveness properties, while the immune compartment exhibited increased anti-tumor inflammatory subpopulations and decreased immunosuppressive populations.

Altogether, these findings establish our 3D spheroid model as a powerful and clinically relevant for dissecting treatment effects on both tumor and TME cells. This work could lead to the identification of novel targets and biomarkers associated with chemo-immunotherapy resistance in NSCLC, opening new therapeutic perspectives.