

Avis de Soutenance

Monsieur Félix PHAM

Cancérologie, Biologie, Santé

Soutiendra publiquement ses travaux de thèse intitulés

Caractérisation spatiale de l'hétérogénéité des cellules tumorales et du microenvironnement dans le mélanome : rôles dans la résistance à l'immunothérapie et la dissémination métastatique

Travaux dirigés par Madame JULIE CAMEL et Monsieur Stephane DALLE

Soutenance prévue le **lundi 29 juin 2026** à 14h00

Lieu : Centre Léon Bérard (Amphithéâtre Christophe et Rodolphe Mérieux) 28 promenade Léa et Napoléon Bullukian 69008 LYON

Composition du jury proposé

Mme Julie CAMEL	Directrice de recherche	INSERM Lyon	Directrice de thèse
M. Stéphane DALLE	Professeur des universités - praticien hospitalier	Lyon 1 Université	Co-directeur de thèse
M. Thomas WALTER	Professeur des universités - praticien hospitalier	Lyon 1 Université	Examineur
M. Aurélien MARABELLE	Professeur des universités - praticien hospitalier	Université Paris Saclay	Rapporteur
Mme Armelle PREVOST-BLONDEL	Directrice de recherche	INSERM Paris	Rapporteuse
M. Jean-Christophe MARINE	Professeur	Université catholique de Louvain Belgique	Examineur
Mme Caroline GAUDY-MARQUESTE	Professeure des universités - praticienne hospitalière	Aix-Marseille Université	Examinatrice

Mots-clés : Mélanome, Plasticité cellulaire, Immunosurveillance, transition épithélio-mésenchymateuse, Métastase, Immunothérapie

Résumé :

Le mélanome cutané présente une forte hétérogénéité intra-tumorale, liée à une plasticité phénotypique permettant l'activation de programmes transcriptionnels distincts. Cette plasticité pourrait contribuer à la résistance à l'immunothérapie et à la dissémination métastatique. L'hypothèse de ce travail était que des sous-populations tumorales interagissent avec des microenvironnements tumoraux spécifiques, formant des écosystèmes spatiaux dont les

caractéristiques influencent le devenir clinique des patients. Cette hypothèse a été étudiée dans deux contextes cliniques : la réponse à l'immunothérapie adjuvante dans le mélanome de stade III et la rechute métastatique dans le mélanome de stade II. Dans le premier axe, une cohorte de 57 patients atteints de mélanome de stade III traités par immunothérapie adjuvante anti-PD-1 (33 rechuteurs et 24 non-rechuteurs à deux ans) a été analysée. Des approches combinant immunofluorescence multiplex, séquençage de l'ARN et transcriptomique spatiale ont été appliquées aux tumeurs primaires avant traitement, permettant d'identifier deux écosystèmes spatiaux hétérotypiques associés de manière différentielle à l'efficacité de l'immunothérapie. Le second axe a reposé sur l'étude de tumeurs primaires issues de 19 patients atteints de mélanome de stade II opéré (10 rechutes métastatiques et 9 non-rechuteurs à cinq ans), analysées par transcriptomique spatiale à haute résolution (Xenium 5000-plex) afin d'identifier les voies de signalisation et les interactions cellulaires impliquées dans la rechute métastatique. Ces travaux apportent un éclairage sur le rôle de la plasticité tumorale dans l'organisation spatiale du microenvironnement tumoral et son impact sur la réponse clinique dans le mélanome cutané.

Summary:

Cutaneous melanoma is characterized by pronounced intratumoral heterogeneity driven by phenotypic plasticity, enabling tumor cells to activate distinct transcriptional programs. This plasticity is thought to contribute to resistance to immunotherapy and to metastatic dissemination. The central hypothesis of this work is that distinct tumor subpopulations interact with specific tumor microenvironments, forming spatial ecosystems that influence clinical outcome. This hypothesis was investigated in two clinical settings: response to adjuvant immunotherapy in stage III melanoma and metastatic relapse in stage II melanoma. In the first part, a cohort of 57 patients with stage III melanoma treated with adjuvant anti-PD-1 immunotherapy (33 relapsing and 24 relapse-free patients at two years) was analyzed. Multiplex immunofluorescence, RNA sequencing, and spatial transcriptomics were applied to primary tumors prior to treatment, leading to the identification of two heterotypic spatial ecosystems differentially associated with treatment efficacy. In the second part, spatial transcriptomics (Xenium 5000-plex) was performed on tumors from 19 patients with resected stage II melanoma (10 metastatic recurrences and 9 non-recurrent at five years) to identify signaling pathways and cellular interactions associated with metastatic relapse. Overall, this work provides insight into how cancer cell plasticity spatially structures interactions with immune and non-immune stromal cells and influences clinical outcomes in cutaneous melanoma.