



Université Claude Bernard



Lyon 1

DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **9 mars 2021**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Madame LOCQUET Marie-Anaïs**

Titre de la thèse :

Résumé



Les chordomes sont de rares tumeurs du squelette axial à croissance lente qui sont très agressives localement et ont un potentiel métastatique modéré. Ces tumeurs sont résistantes aux thérapies conventionnelles et restent à ce jour sans traitement spécifique. La prise en charge des patients consiste en une résection chirurgicale de la tumeur avec pour objectif d'obtenir des marges saines, accompagnée de radiothérapie à hautes doses. Malgré cette première ligne de traitement agressive, les récurrences locales sont fréquentes et les options de traitement de seconde ligne sont limitées. Les mécanismes de radiorésistance restent à ce jour inconnus. L'étude des chordomes est rendue difficile par sa rareté qui est reflétée par le faible nombre d'analyses omiques réalisées, souvent sur de faibles cohortes, et par le manque de modèles d'étude. Ce projet de thèse avait donc pour objectifs : i) de compléter la signature transcriptomique des chordomes en le comparant aux autres sarcomes, ii) de développer et de caractériser des modèles cellulaires 3D dans le but iii) d'évaluer la faisabilité d'une approche radiosensibilisante dans ces tumeurs.

Cette étude a montré que le chordome a un répertoire d'expression génique spécifique, qui repose sur une forte activité des voies de signalisation de l'hypoxie et de la glycolyse. Ces travaux ont également montré que les modèles cellulaires 3D de chordome établis sont représentatifs de la maladie en termes d'histologie, d'expression génique et de résistance à la radiothérapie. Enfin,

cette étude a montré le bénéfice d'une approche radiosensibilisante dans le chordome par l'inhibition de l'activité aldéhyde déshydrogénase.

Mots clés : *chordome ; modèles 3D ; radiothérapie ; culture 3D ; aldéhyde déshydrogénase ; radiorésistance ; radiosensibilisation ; analyse transcriptomique*