



Université Claude Bernard



DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **07 avril 2023**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Monsieur PICART Thiébaud**

Titre de la thèse : « *Etude de l'hétérogénéité inter-tumorale et intra-tumorale des gliomes de haut grade* »



Résumé

L'hétérogénéité inter-tumorale et intra-tumorale des gliomes de haut grade constituent deux freins au développement de traitements anti-tumoraux efficaces. Ce travail de thèse s'articule autour de deux axes complémentaires : (1) un projet transversal, ayant pour objectif de décrire les caractéristiques d'une série de gliomes diffus hémisphériques de l'adulte jeune *H3 G34* et de décrire l'hétérogénéité inter-tumorale d'une série de gliomes de haut grade de localisation cérébelleuse chez l'adulte et (2) un projet fondamental, ayant pour objectif d'identifier un/plusieurs gène(s) surexprimé(s) dans les cellules souches de glioblastome d'après une analyse RNAseq et de caractériser leur(s) fonction(s) au sein des cellules souches de glioblastome.

Les gliomes diffus hémisphériques H3-G34 altérés ont une présentation radiologique atypique, pouvant conduire à un retard de diagnostic, et ont un pronostic comparable à celui des gliomes diffus de la ligne médiane H3-K27 altérés et à celui des glioblastomes *IDH* non mutés mais moins bon que celui des gliomes de grade 4 *IDH* mutés. L'analyse des caractéristiques de 83 gliomes de haut grade de localisation cérébelleuse a permis de d'établir une classification clinique et moléculaire de ces tumeurs, en individualisant 6 sous-groupes de patients. Ces différents résultats mettent ainsi en exergue le lien entre les caractéristiques (épi)génomiques et cliniques des gliomes.

Dans le cadre de l'étude de l'hétérogénéité intra-tumorale des gliomes de haut grade, ce travail de thèse s'est intéressé aux propriétés des cellules souches de glioblastomes. L'analyse RNAseq montre que plusieurs inhibiteurs endogènes de la voie ERK sont surexprimés par les cellules souches de glioblastome lorsqu'elles sont cultivées en tumorosphères,

comparativement aux conditions de culture différenciées. Sur le plan phénotypique, l'inhibition pharmacologique de la phosphatase DUSP6 par le BCI est à l'origine d'un arrêt de la croissance des cellules souches de glioblastome et de leur mort. Sur le plan moléculaire, l'inhibition pharmacologique de DUSP6 augmente le taux de phosphorylation de ERK. Au contraire, une diminution de l'activation de la voie ERK entraîne une diminution de l'expression de DUSP6 et d'ETV5. Les marquages immunohistochimiques ainsi que l'analyse des données du TCGA confirment que la phosphatase DUSP6 est exprimée dans les glioblastomes et que son niveau d'expression est un facteur pronostique indépendant de l'âge. L'activation trop intense de la voie ERK pourrait donc constituer un événement toxique pour les cellules souches de glioblastome et déboucher sur l'élaboration de nouvelles stratégies thérapeutiques visant à inhiber l'activité des régulateurs endogènes de la voie ERK.

Mots clés : Hétérogénéité inter-tumorale ; Hétérogénéité intra-tumorale ; Glioblastomes cérébelleux ; Cellules Souches de Glioblastome ; DUSP6 ; BCI