

Avis de Soutenance

Madame Anne-Lise DECHAUME

Aspects moléculaires et cellulaires de la biologie

Soutiendra publiquement ses travaux de thèse intitulés

Contribution du microenvironnement et de la régulation post-transcriptionnelle dans la modulation de l'identité cellulaire de l'ostéosarcome pédiatrique

dirigés par Madame Aurélie DUTOUR

Soutenance prévue le **jeudi 18 décembre 2025** à 14h30

Lieu : Amphithéâtre Christophe et Rodolphe Mérieux Centre de Recherche en Cancérologie de Lyon 23
Boulevard Jean XXIII 69008 Lyon

Composition du jury proposé

Mme Aurélie DUTOUR	Centre Léon Bérard Lyon	Directrice de thèse
Mme Anne CAMMAS	INSERM Toulouse	Rapporteuse
M. Daniel BOUVARD	CNRS Montpellier	Rapporteur
Mme Julie CAMEL	INSERM Lyon	Examinatrice
M. Franck VERRECCHIA	INSERM Nantes	Examineur
M. Jean-Yves BLAY	Université Claude Bernard Lyon 1	Examineur
Mme Marie CASTETS	INSERM Lyon	Invitée

Mots-clés : Ostéosarcome pédiatrique, CLEC1A, MEX3B, Régulation post-transcriptionnelle, Microenvironnement tumoral,

Résumé :

L'ostéosarcome (OS) est la tumeur osseuse maligne la plus fréquente chez l'enfant et l'adolescent. Malgré des traitements lourds associant chimiothérapie et chirurgie, le pronostic reste défavorable en cas de métastases ou de rechute, et aucun progrès thérapeutique majeur n'a été obtenu depuis plusieurs décennies. Cette stagnation thérapeutique est notamment liée à l'hétérogénéité intratumorale. C'est-à-dire à la coexistence de populations cellulaires tumorales distinctes qui varient par leurs profils transcriptionnels/épigénétiques, leurs phénotypes, et leur sensibilité aux traitements. En effet, l'hétérogénéité n'est pas une caractéristique passive des tumeurs. Elle est à la fois maintenue et amplifiée par deux mécanismes interdépendants : l'organisation du microenvironnement qui impose des signaux hétérogènes aux cellules tumorales, et la plasticité cellulaire intrinsèque qui permet aux cellules d'y répondre. Mieux comprendre et cibler ces deux dimensions est essentiel pour faire progresser les approches thérapeutiques. Cette thèse s'articule autour de deux candidats clés qui agissent précisément sur ces deux faces de l'hétérogénéité. La première partie de mon projet a porté sur CLEC1A, un récepteur transmembranaire principalement caractérisé pour son rôle dans l'immunité. Nous avons montré que CLEC1A est exprimé par une sous-population endothéliale spécifique dans les sarcomes pédiatriques. Des analyses bioinformatiques suggèrent que son expression marque un état

vasculaire activé. De manière intéressante, cet état semble impacter les cellules tumorales en contact avec cet endothélium CLEC1A+. On observe une induction de programmes épithélio-mésenchymateux et inflammatoires, une diminution des signatures de prolifération, et la transition vers une signature transcriptionnelle quiescente. Cette niche endothéliale pourrait agir comme un biomarqueur, voire un organisateur spatial, créant des zones où coexistent des états cellulaires distincts. Cliniquement, l'expression de CLEC1A est associée à un pronostic défavorable, ce qui suggère que cette niche endothéliale caractérise et/ou maintient un compartiment tumoral de mauvais pronostic. CLEC1A apparaît ainsi comme un biomarqueur de microenvironnement et un organisateur potentiel de niches permissives à l'agressivité tumorale. La seconde partie de mon projet a porté sur MEX3B, une RNA-binding protein impliquée dans la régulation post-transcriptionnelle. Nous avons montré que MEX3B est associée à un meilleur pronostic dans les ostéosarcomes pédiatriques. Nos analyses révèlent que MEX3B limite les propriétés tumorales : sa réexpression dans des cellules tumorales limite la prolifération, l'invasion et induit une modification de l'état mésenchymateux. Ces modifications semblent directement liées à son rôle de régulateur post-transcriptionnel, puisqu'elles dépendent des domaines de liaison à l'ARN KH. Des études complémentaires permettront d'identifier les cibles régulées par MEX3B afin d'identifier des leviers thérapeutiques potentiels.