

Avis de Soutenance

Monsieur Clément BERTHELOT

Aspects moléculaires et cellulaires de la biologie

Soutiendra publiquement ses travaux de thèse intitulés
Caractérisation des états quiescents et invasifs dans les gliomes et les rhabdomyosarcomes pédiatriques.

Travaux dirigés par Monsieur Pierre LEBLOND

Soutenance prévue le **vendredi 24 avril 2026** à 14h00

Lieu : Amphithéâtre Christophe & Rodolphe Mérieux 28 rue Laënnec 69008 Lyon

Composition du jury proposé

M. Pierre LEBLOND	Praticien Hospitalier	Centre Léon Bérard Lyon	Directeur de thèse
M. Vincent PICCO	Directeur de recherche	Centre Scientifique de Monaco	Rapporteur
M. Franck VERRECCHIA	Directeur de recherche	INSERM Nantes	Rapporteur
M. Ulrich VALCOURT	Professeur des universités	Lyon 1 Université	Examineur
Mme Vanessa RIBES	Directrice de recherche	INSERM Paris	Examinatrice
Mme Caroline MOYRET-LALLE	Professeure des universités	Université Lyon 1	Examinatrice
Mme Marie CASTETS	INSERM Lyon	Invitée	

Mots-clés : Gliomes, Hétérogénéité, Quiescence, Invasion, Rhabdomyosarcome, Etats cellulaires

Résumé :

Ma thèse a été consacrée à l'étude des états cellulaires impliqués dans l'agressivité des gliomes et des rhabdomyosarcomes pédiatriques, deux cancers caractérisés par une forte hétérogénéité cellulaire et une plasticité tumorale importante. L'objectif de ce travail a été de mieux comprendre comment certaines altérations génétiques et le microenvironnement tumoral contribuent à la mise en place de programmes cellulaires favorisant la progression tumorale. Dans un premier axe, je me suis intéressé aux gliomes diffus de la ligne médiane, caractérisés par la mutation H3.3K27M, et à leur interaction avec la voie de signalisation des Bone Morphogenetic Proteins (BMP). Les résultats obtenus mettent en évidence une coopération fonctionnelle entre la mutation H3.3K27M et la signalisation BMP, conduisant à l'induction d'un état de quiescence dans une sous-population de cellules tumorales. Cet état quiescent est associé à une augmentation des capacités invasives, suggérant un lien entre quiescence et dissémination tumorale. Ces travaux soulignent ainsi le rôle clé des états quiescents dans l'agressivité des gliomes pédiatriques et leur implication potentielle dans la résistance aux traitements ciblant les cellules prolifératives. Dans un second axe, ma thèse s'est focalisée sur l'étude d'une protéine de la matrice extracellulaire impliquée dans l'homéostasie

et les pathologies musculaires. Les résultats montrent que cette protéine modifie la régénération musculaire et réduit l'agressivité tumorale des rhabdomyosarcomes en modifiant l'hétérogénéité intra-tumorale, et en limitant la transition vers des états invasifs. Dans leur ensemble, ces travaux mettent en lumière le rôle central de l'hétérogénéité intra-tumorale et de sa dynamique dans l'agressivité de cancers pédiatriques, et ouvrent des perspectives thérapeutiques visant à cibler non seulement les altérations génétiques, mais également les mécanismes non-génétiques associés à l'émergence d'états agressifs.

Summary:

My PhD research focused on the study of cellular states involved in the aggressiveness of pediatric gliomas and rhabdomyosarcomas, two cancers characterized by high cellular heterogeneity and marked tumor plasticity. The aim of this work was to better understand how specific genetic alterations and the tumor microenvironment contribute to the establishment of cellular programs that promote tumor progression. In a first axis, I investigated diffuse midline gliomas harboring the H3.3K27M mutation and their interaction with the Bone Morphogenetic Protein (BMP) signaling pathway. The results highlight a functional cooperation between the H3.3K27M mutation and BMP signaling, leading to the induction of a quiescent state in a subpopulation of tumor cells. This quiescent state is associated with increased invasive capacities, suggesting a link between quiescence and tumor dissemination. These findings emphasize the key role of quiescent cellular states in the aggressiveness of pediatric gliomas and their potential involvement in resistance to therapies targeting proliferative cells. In a second axis, my thesis focused on the study of an extracellular matrix protein involved in muscle homeostasis and muscle-related pathologies. The results show that this protein modulates muscle regeneration and reduces the tumor aggressiveness of rhabdomyosarcomas by altering intra-tumoral heterogeneity and limiting the transition toward invasive cellular states. Taken together, these studies highlight the central role of intra-tumoral heterogeneity and its dynamics in the aggressiveness of pediatric cancers, and open therapeutic perspectives aimed at targeting not only genetic alterations but also non-genetic mechanisms associated with the emergence of aggressive cellular states.