

Le Président de l'Université de Bordeaux,

VU l'arrêté du 25 mai 2016 relatif à la formation doctorale et notamment ses articles 17, 18 et 19

VU les rapports rédigés par :

- Mme Laurence BIANCHINI, Docteure, IRCAN - Institut de Recherche sur le Cancer et le Vieillessement (INSERM U 1081 - CNRS UMR7284) (NICE)
- M. François BERTUCCI, Professeur des universités - praticien hospitalier, Institut Paoli-Calmettes (MARSEILLE)

SUR la proposition de Monsieur Martin TEICHMANN, Directeur de l'école doctorale Sciences de la Vie et de la Santé,

ARRÊTE

ARTICLE 1 :

Madame Mariella SPALATO CERUSO est autorisée à présenter, en soutenance, une thèse de DOCTORAT en Biologie Cellulaire et Physiopathologie sur le sujet suivant :

Profil génomique et immunologique des sarcomes métastatiques des tissus mous

ARTICLE 2 :

Le jury est composé de :

- M. Antoine ITALIANO, Professeur des universités - praticien hospitalier, Université de Bordeaux (BORDEAUX), *Directeur de thèse*
- Mme Laurence BIANCHINI, Docteure, IRCAN - Institut de Recherche sur le Cancer et le Vieillessement (INSERM U 1081 - CNRS UMR7284) (NICE), Rapporteur
- M. François BERTUCCI, Professeur des universités - praticien hospitalier, Institut Paoli-Calmettes (MARSEILLE), Rapporteur
- M. Jacques Olivier BAY, Professeur des universités - praticien hospitalier, CHU de Clermont-Ferrand - Hôpital d'Estaing (CLERMONT-FERRAND), Examineur

ARTICLE 3 :

La soutenance aura lieu le **lundi 16 décembre 2024** - Salle de Réunion 7ème étage Institut Bergonié Bâtiment G 229 Cours de l'Argonne 33000 Bordeaux

09 DEC. 2024

Talence, le

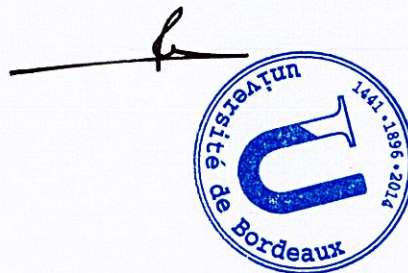
Le Président de l'Université de Bordeaux

Dean LEWIS

Par délégation de signature,

Le Directeur du collège des écoles doctorales

Roger MARTHAN



Avis de soutenance

Madame Mariella SPALATO CERUSO

Biologie Cellulaire et Physiopathologie

Soutiendra publiquement ses travaux de thèse intitulés

Profil génomique et immunologique des sarcomes métastatiques des tissus mous

dirigés par Monsieur Antoine ITALIANO

Soutenance prévue le **lundi 16 décembre 2024** à 12h30

Lieu : Institut Bergonié Bâtiment G 229 Cours de l'Argonne 33000 Bordeaux

Salle : de Réunion 7ème étage

Composition du jury :

M. Antoine ITALIANO	Université de Bordeaux	Directeur de thèse
Mme Laurence BIANCHINI	IRCAN - Institut de Recherche sur le Cancer et le Vieillissement (INSERM U 1081 - CNRS UMR7284)	Rapporteuse
M. François BERTUCCI	Institut Paoli-Calmettes	Rapporteur
M. Jacques Olivier BAY	CHU de Clermont-Ferrand - Hôpital d'Estaing	Examineur

Mots-clés : sarcome des tissus mous, profil génomique, profil immunologique,

Résumé :

Les sarcomes des tissus mous (STM) sont des tumeurs rares représentant 1 % des cancers adultes et 15 % des cancers pédiatriques. Environ 50 % des patients décèdent de la progression métastatique, où la pression des traitements et les mutations intercurrentes peuvent en modifier les caractéristiques moléculaires. La génétique et l'immunologie des STM et de leurs métastases sont encore mal connues. Compte tenu de leur complexité et létalité, il est urgent de comprendre les mécanismes de la progression métastatique pour améliorer les traitements, en identifiant des nouvelles cibles thérapeutiques. L'hétérogénéité des STM, avec près de 120 sous-types distincts, constitue une difficulté dans l'étude de ces pathologies. C'est pourquoi nous avons concentré notre étude sur les sarcomes pléomorphe indifférencié (UPS), un des sous-types les plus agressifs. Nous avons analysé 68 patients traités à l'Institut Bergonié entre 1990 et 2020, en nous focalisant ensuite sur 13 patients atteints d'UPS. Les analyses de transcriptomique spatiale ont révélé des différences dans le microenvironnement tumoral, l'infiltrat immunitaire, et les voies de signalisation. Les métastases des UPS présentaient une régulation positive des voies de l'hypoxie, de la transition épithélio-mésenchymateuse et de la glycolyse, ainsi qu'une infiltration réduite des lymphocytes T CD8+ comparé aux tumeurs primaires. Le séquençage ARN a révélé des gènes potentiels cibles de la progression métastatique. Le récepteur de l'adénosine A2B (ADORA2B) s'est distingué comme un gène clé, avec une valeur pronostique négative dans de larges cohortes de sarcomes en termes de survie sans récurrence locale, survie sans métastases, ainsi que de survie globale. Les études in vitro utilisant la technologie CRISPR-Cas9 et les études in vivo dans des modèles murins xénotransplantés ont montré que l'inactivation d'ADORA2B dans les lignées cellulaires d'UPS réduisait la prolifération, la migration et l'invasion cellulaire, ainsi que l'expression des métalloprotéases et l'angiogenèse. In vivo, l'inhibition d'ADORA2B a freiné la croissance tumorale et la formation de métastases de façon significative. Par ailleurs, nous avons validé une autre cible, SERPINE1, qui présente une forte valeur pronostique et joue un rôle clé dans la progression métastatique. Son inhibition dans les modèles murins a également montré une réduction de la prolifération tumorale et de la formation de métastases. En conclusion, cette étude met en lumière des

différences génétiques et immunologiques entre les UPS primitives et leurs métastases, tout en identifiant ADORA2B et SERPINE1 comme des cibles thérapeutiques prometteuses. Ces résultats ouvrent la voie à de nouvelles stratégies pour freiner la progression métastatique des UPS. Par ailleurs, nous avons comparé en transcriptomique les primitives et les métastases appariées d'autres sous-types de STM, notamment les léiomyosarcomes et liposarcomes. Ainsi, notre base de données transcriptomique constituera une ressource précieuse pour identifier de nouvelles cibles thérapeutiques dans ces tumeurs rares.