

DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **06 février 2024**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Madame FAJNOROVA Iveta**

Titre de la thèse : : « *Adapter les thérapies aux spécificités du microenvironnement des ostéosarcomes selon l'âge de survenue : développement des modèles inter-âge* »



Résumé

L'ostéosarcome (OsA) est le sarcome osseux le plus fréquent, touchant principalement la population pédiatrique. Aucun des agents thérapeutiques développés au cours des 20 dernières années, que ce soient des inhibiteurs de tyrosine kinases ou des immunothérapies, n'a montré de bénéfice réel pour la prise en charge de l'OsA. Cette tumeur reste un défi thérapeutique, avec des taux de survie inchangés depuis 50 ans. Il est donc urgent de mieux comprendre les mécanismes sous-jacents de cette maladie afin de mettre en place des thérapies plus efficaces et adaptées. Ceci implique de prendre en compte ses spécificités, notamment liées à l'âge de survenue de la tumeur. En effet, l'OsA survient dans un contexte de développement unique, avec des tissus en croissance active et une immunité en maturation. À ce jour, il n'existe aucun modèle d'OsA tenant compte des spécificités liées aux changements hormonaux et à la croissance de l'organisme.

C'est pour cette raison que nous avons initié le développement de nouveaux modèles inter-âge. Nous avons établi deux modèles d'OsA inter-âge immunocompétents orthotopiques chez le rat et la souris âgés de 2 à 4 semaines. Ces âges murins correspondent à un éventail de l'âge des enfants entre 8 et 18 ans. Le modèle d'OsA prépubère a été établi par injection intratibiale des cellules tumorales syngéniques chez le rat Sprague Dawley OFA ou la souris C57BL6/J âgés de 2 semaines. Les modèles péri- et postpubère ont été établis par injection intratibiale des cellules tumorales syngéniques MOS-J chez les souris âgées de 3 et 4 semaines. Grâce à leur mise en place, nous avons pu caractériser et comparer les modèles inter-âge en termes de progression tumorale, d'influence du microenvironnement sur la progression, ainsi que de leur réponse à une chimiothérapie conventionnelle, la doxorubicine.

Il s'avère que les modèles de rat et de souris que nous avons développés miment l'OsA pédiatrique de haut grade avec un potentiel métastatique. Bien que la progression tumorale diffère selon l'âge de survenue, l'agressivité des tumeurs semble être liée à leur microenvironnement. Nous avons

en effet observé une différence entre les modèles de même espèce dans la capacité de sécréter de la matrice extracellulaire ostéoïde avec des composants collagéniques. Cette différence semble contribuer au caractère chimiorésistant des modèles. Les autres composants de l'environnement tumoral, les cellules immunitaires participent également à la création d'un milieu propice au développement tumoral. Nous avons notamment noté des différences dans les infiltrations des cellules immunitaires innées, avec une prédominance des populations de macrophages qui diminuent avec l'âge, et de neutrophiles qui, à l'inverse, augmente avec l'âge. Toutes ces différences liées à l'âge de survenue de l'OsA ont été confirmées par des analyses transcriptomiques (RNAseq). Les données générées ont un fort potentiel dans la découverte de nouvelles cibles thérapeutiques ou encore dans la compréhension des interactions entre les voies biologiques, dans un objectif de tester de nouvelles thérapies ciblées ou immunothérapies. Ces modèles novateurs sont les premiers à décrire des spécificités d'une tumeur pédiatrique selon son âge de survenue. Ce sont des outils prometteurs afin d'améliorer la prise en charge des OsA pédiatriques. De plus, leur application pourra être étendue au développement de nouveaux modèles inter-âge dans d'autres cancers pédiatriques.