

DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **28 juin 2024**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Monsieur VILLALARD Benjamin**

Titre de la thèse : « *Étude de la plasticité du neuroblastome au cours de la dissémination métastatique précoce* »



Résumé

Le Neuroblastome est un cancer emblématique du jeune enfant émergeant dans le système nerveux sympathique en développement. Le profil métastatique agressif et fréquent de la maladie est posé au moment du diagnostic, reflétant des propriétés de dissémination rapides et précoces. Cette présentation clinique limite considérablement l'accès aux phases initiales de la tumorigenèse et de la dissémination métastatique, restreignant l'identification de nouveaux moyens d'intervention thérapeutique dédiés aux jeunes malades. Néanmoins, des études récentes sur les caractéristiques génomiques des neuroblastomes combinées à la modélisation mathématique ont permis de retracer l'histoire évolutive de la maladie. Elles ont fourni des preuves de l'apparition prénatale d'événements oncogéniques initiateurs, concomitante à la morphogenèse des organes du système nerveux sympathique à partir des cellules de la crête neurale troncale. L'analyse de l'évolution clonale au cours de la propagation métastatique des neuroblastomes a notamment confirmé et étendu la vision d'un ensemencement métastatique précoce à partir de tumeurs primaires vers des sites locaux et distants, avant le diagnostic de la maladie. Pour modéliser les phases initiales de la dissémination métastatique du neuroblastome, l'équipe a précédemment mis en place un modèle embryonnaire aviaire reproduisant ces étapes de la maladie *-i.e.*, de la tumeur primaire, à la formation de foyers secondaires en passant par les routes de dissémination. Afin de caractériser les transitions phénotypiques au cours de la dissémination métastatique, nous avons généré des données transcriptomiques en cellule unique avec une grande profondeur de séquençage pour suivre la dynamique d'expression génique dans le temps et l'espace. Grâce à une comparaison avec le tissu sympatho-surrénalien fœtal humain, nous avons rapporté des proximités transcriptomiques remarquables et restreintes à une branche précoce

de différenciation des neuroblastes sympathiques dérivés des cellules de la crête neurale. Bien que ces états cellulaires soient conservés au cours du processus métastatique, nous avons mis en évidence des programmes d'adaptations transcriptomiques spécifiques du microenvironnement traversé. En combinant des ensembles de données aviaires et de patients, nous avons identifié une liste de gènes régulés à la hausse lors de l'invasion de la moelle osseuse et associés à une dépendance à la croissance cellulaire, validant ainsi la pertinence de notre approche multimodale. Ainsi, dans l'ensemble, notre étude donne un aperçu des étapes encore inaccessibles de la progression du neuroblastome chez les patients. En outre, notre caractérisation de la dynamique de l'expression des gènes tout au long du processus métastatique à l'aide du modèle aviaire de neuroblastome apporte les bases d'approches thérapeutiques novatrices fondées sur une vision globale et fonctionnelle de la maladie.