

DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **20 décembre 2024**

Nom de famille et prénom de l'auteur. e : **Madame Helene VANACKER**

Titre de la thèse : Processus de reality-monitoring à travers les stades de la schizophrénie : bases neurophysiologiques et lien avec la vulnérabilité au stress.

Résumé



Contexte Le séquençage de l'ADN ou ARN de tumeurs permet de les caractériser sur le plan moléculaire, mais si les données nombreuses et accessibles en sources ouvertes pour les principaux cancers, elles restent rares et difficiles d'accès dans les tumeurs rares dont les sarcomes. Les sarcomes à translocations de *PATZ1*, les synovialo-sarcomes, Outre les données de séquençages de tumeurs fréquentes disponibles en sources ouvertes, du séquençage ARN (RNA-seq) sur prélèvements standards fixés en paraffine a été mis en place en routine au Centre Léon Bérard/ Centre de Recherche en Cancérologie de Lyon depuis 2016, dans le cadre d'une filière d'aide au diagnostic des tumeurs rares dont des sarcomes. Les données de séquençage pan-exome de diagnostic rare (PEDR) récoltées incluent pour chaque tumeur >39.000 transcrits de gènes et la présence de mutations, fusions et d'expressions des gènes, renseignant la biologie des cellules cancéreuses et leur microenvironnement. Méthodologie Des analyses bio-informatiques de bases de données ouvertes (bases MSK-IMPACT, TCGA, GTEx) et de la base PEDR ont pour but d'identifier des cibles thérapeutiques avec des approches pan-cancer ou pan-sarcomes. La pertinence thérapeutique des anomalies de récepteur à activité tyrosine kinase (RTK), le cas particulier des fusions des *NTRK1-2-3*, les tumeurs exprimant des cibles d'anticorps conjugués et enfin un modèle de deep-learning de prédiction pronostique pan-cancer sont étudiés. Par ailleurs certains types de sarcomes rares sont analysés sur le plan clinico-biologique : les synovialo-sarcomes, sarcomes à réarrangements de *PATZ1* et les tumeurs à cellules géantes ténosynoviales (TGCT). Résultats Les approches transversales permettent de distinguer les anomalies moléculaires ciblables au sein des RTK sont les translocations de façon histo-agnostic et les mutations dans un gène impactant le développement du tissu cancéreux et non les amplifications et de montrer les conditions nécessaires pour cibler une fusion de *NTRK*. Les cibles d'ADC s'avèrent exprimés dans un nombre limité de sarcomes rares. Une approche de transfert d'apprentissage améliore la prédiction pronostique pan-cancer. L'analyse des synovialo-sarcomes n'a pas permis de découvrir des sous-groupes pronostics mais nous avons pu montrer la pertinence du séquençage ARN et la co-expression des cibles *NYESO1* et *MAGEA4*. Les tumeurs à réarrangement *PATZ1* se regroupent sur données d'expression mais leur pronostic est hétérogène, fonction des marqueurs du cycle cellulaire. Nous avons pu décrire plusieurs anomalies moléculaires dans les TGCT. Conclusion Le séquençage haut débit apporte des données exploitables pour la compréhension pronostique et théranostique des tumeurs. Les

approches transversales ou par type de tumeur sont complémentaires et permettent l'identification de cibles thérapeutiques.

Mots-clés : séquençage ARN, cancer, sarcome