

DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **17 septembre 2025**

Nom de famille et prénom de l'auteur. e : **Mme Catalina GONZALEZ GOMEZ**

Titre de la thèse : Développement d'outils in silico pour le repositionnement pharmaceutique de molécules basés sur des données d'expression omics et la notion de connectivité

Résumé



Face aux faibles taux de réussite au niveau du développement de novo de médicaments des stratégies alternatives de repositionnement de molécules se sont positionné dans le domaine de la recherche pharmaceutique, notamment dans le cadre de pathologies comme les infections virales respiratoires aiguës, où l'arsenal prophylactique et thérapeutique est limité, entraînant chaque année des coûts économiques et humains considérables. Une de ces stratégies est la comparaison de signatures d'expression omiques de molécules et de pathologies via la notion de connectivité. Cependant, l'évaluation de méthodes basées sur cette stratégie est limitée par l'absence de données de référence appropriées. Ce travail présente le premier outil de simulation de signatures d'expression différentielle interconnectées, comblant une lacune critique dans l'évaluation des méthodes estimant la connectivité. Cet outil garantit une vraisemblance biologique tout en offrant une flexibilité paramétrique inédite, permettant ainsi une évaluation exhaustive des approches existantes dans différents contextes. De plus, face à la prolifération des méthodes intégratives exploitant les données de biologie des systèmes pour l'estimation de la connectivité, nous avons établi le premier cadre d'homogénéisation révélant leurs structures communes sous-jacentes. Cette synthèse identifie des axes d'amélioration stratégiques et établit l'état de l'art pour éviter les redondances dans le futur. À partir de ce travail, les données issues de la biologie des systèmes ont été exploitées pour complexifier l'outil de simulation et permettre la simulation de signatures interconnectées au niveau de modules des gènes, ouvrant la voie à une future évaluation standardisée de ces approches intégratives. Cette thèse pose les fondements méthodologiques pour transformer le développement de futures approches de repositionnement thérapeutique, permettant leur évaluation systématique afin de caractériser leurs forces et leurs limites, en vue d'optimiser les opportunités d'innovation pharmaceutique.

Mots-clés : repositionnement de médicaments, connectivité, simulation de données, signature transcriptomique, corrélation

