

HABILITATION A DIRIGER DES RECHERCHES

Date de la soutenance : **28 octobre 2025**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Monsieur BRAHMI Mehdi**

Titre des travaux : « *Impact diagnostique et thérapeutique de la biologie moléculaire dans les sarcomes* »



Résumé

Mon activité clinique, au sein du département d'oncologie médicale du Centre Léon Bérard (CLB), est dédiée à la prise en charge médicale des patients atteints de sarcome. Il s'agit de maladies rares, hétérogènes et de mauvais pronostic. Leur caractérisation moléculaire est essentielle pour valider et affiner le diagnostic, mieux comprendre les mécanismes d'oncogenèse et ainsi développer de nouvelles stratégies thérapeutiques guidées par la biologie.

Mon activité de recherche, au sein de l'équipe « Génétique, Epigénétique et Biologie des Sarcomes (GEBS) » du Centre de Recherche en Cancérologie de Lyon (CRCL), est directement en lien avec mon activité clinique et repose sur **deux grands axes**.

Le premier axe de recherche est orienté vers l'amélioration de la prise en charge diagnostique des patients atteints de sarcome, par l'intégration de données moléculaires. En effet, l'objectif global du laboratoire GEBS est l'amélioration des stratégies mises en œuvre pour le diagnostic moléculaire des sarcomes, grâce à l'adaptation de technologies issues de la recherche en génomique fonctionnelle. A partir de 2016, nous avons notamment participé au développement d'un pipeline d'analyse de données de RNA-seq au sein du CLB/CRCL. A ce jour le laboratoire dispose d'une base de données de plus de 3000 cas de sarcomes étudiés en RNA-seq. Il s'agit ensuite d'exploiter ces données afin d'identifier de potentiels transcrits oncogénique ou d'autres mécanismes oncogéniques (mutations activatrices d'oncogène, etc...) pour optimiser le

diagnostic et la classification moléculaire des sarcomes. Mes travaux de thèse de sciences ont notamment porté sur les sarcomes du stroma endométrial (SSE) (<https://doi.org/10.3390/cancers12092604>). L'analyse par RNA-seq de cette cohorte a permis de classer ces tumeurs en trois groupes ou « clusters », directement corrélés à la survie des patientes. De plus, le RNA-seq a permis de reclasser un quart des tumeurs de la série et de découvrir de nouvelles anomalies moléculaires dans les SSE. Nous avons souhaité poursuivre ces travaux de recherche sous la forme d'analyses fonctionnelles ex-vivo, en nous intéressant plus particulièrement à certains gènes de fusion, par établissement de lignées stables transfectées. Ces travaux sont toujours en cours et les premiers résultats ont été communiqués au congrès annuel du CTOS (Connective Tissue Oncology Society) en 2023. Dans un objectif assez similaire, nous avons également analysé une série rétrospective de tumeurs à cellules géantes ténosynoviales (<https://doi.org/10.3389/fonc.2022.1012527>). Cela nous a permis de définir pour la première fois au monde une maladie s'apparentant à ce groupe de tumeurs et associée à un transcrite oncogénique *HMGA2::NCOR2*. En outre, la meilleure caractérisation de cette « nouvelle » maladie a permis d'envisager un traitement ciblé avec des résultats très prometteurs (<https://doi:10.1093/annonc/mdy129>). Enfin, nous avons également pu décrire la plus grande série mondiale d'un sous-type très rare de sarcomes à cellules rondes, caractérisé par une translocation de l'oncogène *PATZ*. Nos résultats, communiqués lors des sessions orales des congrès de l'ESMO (European Society for Medical Oncology) et du CTOS en 2023 ont eu un fort retentissement puisqu'ils remettent complètement en question la manière dont ces tumeurs sont diagnostiquées et prise en charge actuellement. Les résultats finaux sont en en cours de publications.

Le second axe de recherche découle du premier et s'oriente vers l'évaluation de nouvelles thérapeutiques dans les sarcomes, guidées par la biologie moléculaire. Le développement des anticorps conjugués (ADC) étant en pleine expansion, nous nous sommes intéressés au niveau d'expression dans les sarcomes de plusieurs cibles d'ADC connus, notamment HER2. Cette analyse interne sur plus de 3000 échantillons a montré que certains sous-types de sarcomes surexpriment HER2, notamment les tumeurs desmoplastiques à petites cellules rondes (DSCRCT). Suite à ces données, nous avons rapporté trois réponses majeures successives au T-DXd (ADC ciblant HER2) chez des patients atteints de DSRCT métastatiques réfractaires au traitement (<https://doi.org/10.1016/j.esmooop.2025.104133>). Ainsi, un essai clinique prospectif est en cours d'élaboration avec le laboratoire pharmaceutique Daiichi Sankyo. Nous travaillons également sur un sous-type de sarcome très rare et agressif, les sarcomes à réarrangement CIC, pour lequel il n'existe actuellement que peu voire pas de traitement efficace. Nous avons développé trois lignées de sarcomes CIC

(deux issues de patients du CLB et une via transfection). Nous avons pu mettre en évidence via nos données de RNAseq que les sarcomes CIC étaient caractérisés par une très forte expression de la protéine DR5. De plus, nous avons réalisé un KO (knockout) de la fusion sur les lignées, induisant une perte d'expression de la fusion mais également une perte d'expression de DR5. Cette expression semble donc directement corrélée à la fusion. Poursuivant ces travaux, nous avons développé un partenariat avec la laboratoire pharmaceutique INBRX qui développe une molécule agoniste de DR5 (INBRX-109), pour tester cette molécule sur les lignées cellulaires de CIC. Enfin, nous nous intéressons aux cellules tumorales circulantes (CTC) dans les sarcomes, comme potentielle stratégie novatrice afin d'adapter de manière plus efficace les options de traitement disponibles. L'hypothèse qui guide ce projet repose sur notre capacité à isoler et caractériser les CTC des sarcomes, dans le but d'identifier des marqueurs pronostiques de la réponse clinique. Nous avons obtenu un financement PRT-K 2024 pour ce projet en cours.