

Avis de Soutenance

Madame Maud HAMADOU

Biologie cellulaire

Soutiendra publiquement ses travaux de thèse intitulés
Caractérisation et ciblage des états quiescents et invasifs comme facteurs de résistance dans les gliomes pédiatriques

Travaux dirigés par Madame Marie CASTETS et Monsieur Marc BILLAUD

Soutenance prévue le **lundi 22 juin 2026** à 14h00

Lieu : amphithéâtre Mérieux Centre de Recherche en Cancérologie de Lyon, 29 rue Laennec, 69008
LYON

Composition du jury proposé

Mme Marie CASTETS	Directrice de recherche	INSERM Lyon	Directrice de thèse
Mme Claire PECQUEUR	Directrice de recherche	CNRS Nantes	Rapporteuse
Mme Manon CARRE	Maître de conférences	Aix Marseille Université	Examinatrice
Mme Delphine PONCET	Professeure des universités - praticienne hospitalière	Lyon 1 Université	Examinatrice
M. François DUCRAY	Professeur des universités - praticien hospitalier	Lyon 1 Université	Examineur
M. Vincent PICCO	Directeur de recherche	Centre Scientifique de Monaco	Rapporteur

Mots-clés : Oncologie pédiatrique, Hétérogénéité intratumorale, Résistance thérapeutique, Invasion, Quiescence, Modèles tumoroïdes

Résumé :

Les gliomes diffus de la ligne médiane H3K27-altérés (pDMG) représentent 15% des tumeurs cérébrales pédiatriques et demeurent à ce jour incurables, sans traitement standard efficace au-delà de la radiothérapie palliative. Ces tumeurs agressives se caractérisent par une perte de la triméthylation de la lysine 27 de l'histone H3, provoquant un remodelage épigénétique global qui, en restaurant l'accès de facteurs de transcription oncogéniques à leurs cibles, installe une hiérarchie intra-tumorale complexe. Celle-ci est composée d'états cellulaires aux propriétés distinctes - prolifératives, invasives, quiescentes - capables de transitions dynamiques dans le temps et l'espace, et qui constituent autant de leviers d'échappement thérapeutique. L'objectif de ma thèse était de caractériser ces états cellulaires agressifs et d'identifier les mécanismes qui les soutiennent, à travers deux approches menées en parallèle. La première, fondamentale, visait à

décrypter les déterminants moléculaires des états invasifs. L'étude des mécanismes d'activation de la voie des BMPs, en l'absence de la mutation activatrice d'ACVR1, nous a permis d'identifier, dans des modèles de tumoroides récapitulant l'hétérogénéité intra-tumorale, une sous-population tumorale dépendante de cette voie, au phénotype quiescent et invasif. L'activation de cet état cellulaire serait médiée par le couple de ligands BMP2/BMP: BMP7 s'inscrirait dans une boucle autocrine initiée par l'environnement cérébral au cours du développement tumoral, tandis que BMP2 serait produit en réponse à des signaux exogènes de stress. Dans un contexte épigénétique reconfiguré par la mutation H3.3K27M, ce couple de ligands activerait des facteurs de transcription permettant la mise en place de programmes transcriptionnels de résistance - révélant ainsi comment la plasticité épigénétique propre aux pDMG amplifie et stabilise des états cellulaires agressifs. La seconde approche, translationnelle, visait à évaluer l'impact d'un candidat thérapeutique sur ces mêmes états cellulaires. L'étude d'un potentiel candidat thérapeutique peu toxique et traversant la barrière hémato-encéphalique, l'acide alpha-lipoïque, montre un blocage de la prolifération et des propriétés invasives in vitro. Ce remodelage phénotypique est associé à une altération du métabolisme de la méthionine -et plus précisément du ratio SAM/SAH, identifié précédemment comme une vulnérabilité thérapeutique spécifique des cellules H3K27M mutées, suggérant que son action converge vers des nœuds de régulation épigénétique gouvernant la hiérarchie tumorale. Ensemble, mes travaux dessinent une vision intégrée des pDMG dans laquelle la plasticité des états cellulaires, liée au remodelage épigénétique induit par la mutation H3K27, constitue à la fois un moteur de l'agressivité tumorale et une cible thérapeutique accessible. Ils ouvrent des perspectives pour des stratégies combinant le ciblage moléculaire des états invasifs et l'exploitation de vulnérabilités métaboliques spécifiques à ces tumeurs.

Summary:

Diffuse midline gliomas (pDMGs) with H3K27 alterations represent 15% of pediatric brain tumors and remain incurable to date, with no effective standard treatment beyond palliative radiotherapy. These aggressive tumors are characterized by a loss of trimethylation of lysine 27 of histone H3, causing global epigenetic remodeling. This remodeling, by restoring access for oncogenic transcription factors to their targets, establishes a complex intratumoral hierarchy. This hierarchy is composed of cellular states with distinct properties—proliferative, invasive, and quiescent—capable of dynamic transitions in time and space, and which constitute multiple levers for therapeutic escape. The objective of my thesis was to characterize these aggressive cellular states and identify the underlying mechanisms, using two parallel approaches. The first, fundamental, was to decipher the molecular determinants of invasive states. Studying the activation mechanisms of the BMP pathway, in the absence of the activating ACVR1 mutation, allowed us to identify, in tumoroid models recapitulating intratumoral heterogeneity, a tumor subpopulation dependent on this pathway, exhibiting a quiescent and invasive phenotype. The activation of this cellular state appears to be mediated by the BMP2/BMP ligand pair: BMP7 is thought to be part of an autocrine loop initiated by the brain environment during tumor development, while BMP2 is produced in response to exogenous stress signals. In an epigenetic context reconfigured by the H3.3K27M mutation, this ligand pair activates transcription factors that enable the establishment of resistance transcriptional programs—thus revealing how the epigenetic plasticity inherent to pDMG amplifies and stabilizes aggressive cellular states. The second approach, translational, aimed to evaluate the impact of a therapeutic candidate on these same cellular states. The study of alpha-lipoic acid, a potential therapeutic candidate with low toxicity that crosses the blood-brain barrier, demonstrated a blockade of proliferation and invasive properties in vitro. This phenotypic remodeling is associated with an alteration in methionine metabolism—more specifically, in the SAM/SAH ratio, previously identified as a specific therapeutic vulnerability of mutated H3K27M cells—suggesting that its action converges on epigenetic regulatory nodes governing the tumor hierarchy. Together, my work outlines an integrated view of pDMG in which the plasticity of cellular states, linked to the epigenetic remodeling

induced by the H3K27 mutation, constitutes both a driver of tumor aggressiveness and an accessible therapeutic target. It opens up perspectives for strategies combining the molecular targeting of invasive states and the exploitation of metabolic vulnerabilities specific to these tumors.