

THESE DE DOCTORAT DE

NANTES UNIVERSITE

ECOLE DOCTORALE N° 605

Biologie-Santé

Spécialité : Biologie Cellulaire, Biologie du Développement

Par

Maxime GOLIAS

Développement d'une plateforme de microdissection pour l'étude de l'hétérogénéité tumorale

Thèse présentée et soutenue à Nantes, le 10/04/2025

Unité de recherche : Unité en Sciences Biologiques et Biotechnologiques (US2B) – CNRS UMR 6286

Rapporteurs avant soutenance :

Karine Durand, Professeur des Universités-Praticien Hospitalier, Université de Limoges
Arnaud Uguen, Professeur des Universités, Université de Bretagne Occidentale, Brest

Composition du Jury :

Examineur :

François Gouin, Professeur des Universités, Centre Léon Bérard, Lyon

Directeur de thèse :

Pr. Dominique HEYMANN, Professeur des Universités-Praticien Hospitalier, Institut de Cancérologie de l'Ouest, CNRS UMR 6286, Nantes

Co-directrice de thèse :

Dr. Marie-Françoise HEYMANN, Praticien Hospitalier, Institut de Cancérologie de l'Ouest, CNRS UMR 6286, Nantes

Encadrante :

Dr. Zuzana KRUPOVA, Chargé de Recherche, Excilone, Elancourt

Invités

Marie-Christine Copin, Professeur des Universités-Praticien Hospitalier, Université d'Angers
Pierre DEFRENAIX, Directeur Excilone, Elancourt

Titre : Développement d'une plateforme de microdissection pour l'étude de l'hétérogénéité tumorale

Mots clés : Hétérogénéité tumorale, microdissection, diagnostic moléculaire, FFPE

Résumé : L'hétérogénéité tumorale est un frein à la compréhension des mécanismes associés à la progression du cancer. Le développement de techniques de microdissection, permettant la dissection du tissu à l'échelle microscopique à en partie permis de réduire cette problématique. Cependant aucune technique de ce type n'est compatible avec un usage en routine clinique.

Nous décrivons dans ces travaux une plateforme de microdissection innovante, le MiniPunch® (Excilone). Cette technologie permet le prélèvement de micro-carottes (200µm de diamètre, 600µm de profondeur) directement au sein de blocs FFPE en un temps réduit. Après avoir démontré l'applicabilité de tels échantillons aux techniques de biologie moléculaire nous

avons caractérisé cas particulièrement complexes. Cette approche a permis l'identification de plusieurs biomarqueurs ayant un potentiel intérêt clinique.

Enfin, nous avons étudié l'apport de cette technologie dans le contexte du diagnostic moléculaire par approche de digital PCR. Les données ont montré un enrichissement du signal associé aux populations tumorales en comparaison aux techniques conventionnelles et démontrent l'intérêt de cette technologie pour la caractérisation précise d'altérations moléculaires.

L'introduction en routine de ce type de technologie s'inscrit dans le développement de la médecine personnalisée et participe à l'amélioration de la prise en charge thérapeutique des patients.

Title : Development of a microdissection platform to study tumor heterogeneity

Keywords : Tumor heterogeneity, microdissection, molecular diagnostic, FFPE

Abstract : Tumor heterogeneity is a major challenge to the understanding of mechanisms driving tumor progression. The development of precise dissection techniques known as microdissection has helped to overcome this issue. However there are no microdissection techniques that are currently compatible with routine clinical use.

Here, we describe a new innovative microdissection platform, the MiniPunch®. This technology enables the rapid collection of micro-core samples (200 µm in diameter, 600 µm in depth) directly from FFPE blocks.

After demonstrating the applicability of micro-core samples to molecular techniques, we

characterized tumor heterogeneity in particularly complex cases. This approach led to the identification of several biomarkers of potential clinical interests.

We also investigated the contribution of this technology to molecular diagnosis using a digital PCR approach. Our findings reveal a significant enrichment in tumor molecular signals by comparison to conventional methods, proving this technology's efficiency in characterizing sensitive molecular alterations.

The introduction of this technology into routine clinical practice aligns with the development of personalized medicine and contributes to improving therapeutic management for patients.