# THESE DE DOCTORAT

NANTES UNIVERSITE

ECOLE DOCTORALE N° 605
*Biologie-Santé*
Spécialité : Cancérologie

Par
**Emma RACINEAU**

## Développement de nouvelles approches thérapeutiques dans l'ostéosarcome.

**Thèse présentée et soutenue à Nantes, le 26 novembre 2026**
**Unité de recherche : CRCI²NA, Equipe CHILD, INSERM UMR 1307, CNRS UMR 6075**

**Rapporteur·rice·s avant soutenance** :

| | |
|---|---|
| Edith BONNELYE | Directrice de Recherche, CNRS, CANTHER, Lille |
| Vanessa RIBES | Directrice de Recherche, INSERM, Institut Jacques Monod, Paris |

**Composition du Jury :**

| | | |
|---|---|---|
| Examinateur·rices : | Julie GAVARD | Directrice de Recherche, CNRS, CRCI²NA, Nantes |
| | Eddy PASQUIER | Directeur de Recherche, CNRS, CRCM, Marseille |
| Dir. de thèse : | François LAMOUREUX | Chargé de Recherche, Inserm, CRCI²NA, Nantes |
| Co-dir. de thèse : | Steven GEORGES | Maître de conférences, Nantes Université, CRCI²NA, Nantes |

**Titre :** **Développement de nouvelles approches thérapeutiques dans l'ostéosarcome.**

**Mots clés :** Ostéosarcome, études précliniques, thérapies ciblées, stress cellulaire, SRC

**Résumé :** L'ostéosarcome est la tumeur maligne primitive de l'os la plus fréquente chez les enfants, les adolescents et les jeunes adultes. Malgré l'association de la chimiothérapie et de la chirurgie, la survie reste limitée, en particulier chez les patients présentant des métastases ou une maladie récidivante ou réfractaire. Cela s'explique notamment par la forte hétérogénéité histologique et génétique de l'ostéosarcome, qui complique l'identification de vulnérabilités thérapeutiques communes. Ainsi, cette thèse explore deux nouvelles approches thérapeutiques ciblées dans des modèles précliniques. La première approche évalue, in vitro et *in vivo*, les effets de l'activation pharmacologique de l'*integrated stress response* (ISR) et de l'*unfolded protein response* (UPR) via la phosphorylation de kinase GCN2. La seconde étudie l'inhibition de la kinase SRC et ses effets sur la croissance tumorale, la dissémination métastatique et le remodelage osseux. Enfin, l'association d'inhibiteurs de SRC et de MEK est évaluée dans une perspective préclinique. Ces résultats soutiennent le potentiel de ces deux approches pour le développement de nouvelles stratégies thérapeutiques dans l'ostéosarcome.

**Title :** **Development of Novel Therapeutic Strategies for Osteosarcoma.**

**Keywords :** Osteosarcoma, preclinical studies, targeted therapies, cellular stress, SRC

**Abstract :** Osteosarcoma is the most common primary malignant bone tumor in children, adolescents, and young adults. Despite multimodal treatment combining chemotherapy and surgery, survival remains poor, particularly in patients with metastatic or relapsed or refractory disease. This poor outcome is partly driven by the marked histological and genetic heterogeneity of osteosarcoma, which hampers the identification of common therapeutic vulnerabilities. This thesis investigates two novel targeted therapeutic approaches using preclinical models. The first approach evaluates, *in vitro* and *in vivo*, the effects of pharmacological activation of the integrated stress response (ISR) and the unfolded protein response (UPR) through GCN2 phosphorylation. The second focuses on SRC kinase inhibition and its impact on tumor growth, metastatic dissemination, and bone remodeling. Finally, the therapeutic potential of combining SRC and MEK inhibitors is investigated in preclinical models. Overall, these findings highlight the therapeutic potential of both approaches and support their further development as novel treatment strategies for osteosarcoma.