THESE DE DOCTORAT DE

NANTES UNIVERSITE

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

Par

Mélanie LAURENT--BLOND

Hétérogénéité et plasticité tumorale au cœur de l'agressivité du glioblastome : dynamique des états moléculaires, adaptation métabolique et échappement thérapeutique

Thèse présentée et soutenue à Nantes, le 13 Novembre 2026
Unité de recherche : INSERM UMR1307 CRCI2NA

Rapporteurs avant soutenance :

Hélène Castel-Gandolfo	Directrice de recherche INSERM – Equipe 5 CBG
Marie Castets	Directrice de recherche INSERM – Equipe ECCP CRCL

Composition du Jury :
Attention, en cas d'absence d'un des membres du Jury le jour de la soutenance, la composition du jury doit être revue pour s'assurer qu'elle est conforme et devra être répercutée sur la couverture de thèse

Président :	Prénom Nom	Fonction et établissement d'exercice (8)*(à préciser après la soutenance)*
Examinateurs :	**Thomas Daubon**	Directeur de recherche CNRS – Equipe GBmetabo IBGC
	Elias El-Habr	Professeur des universités – Sorbonne Université NeuroSU IBPS
	Lucille Stuani	Chaire de professeur junior – Oncogenèse moléculaire IRCM
Dir. de thèse :	**Claire Pecqueur**	Directrice de recherche CNRS - Equipe PETRY CRCI2NA

Titre : Hétérogénéité et plasticité tumorale au cœur de l'agressivité du glioblastome : dynamique des états moléculaires, adaptation métabolique et échappement thérapeutique

Mots clés : glioblastome, traceurs génétiques, hétérogénéité intratumorale, assembloïdes complexes, plasticité métabolique, thérapies

Résumé : Le glioblastome demeure la tumeur cérébrale primaire la plus agressive chez l'adulte, en raison de sa forte hétérogénéité intratumorale et de sa plasticité cellulaire. Si l'hétérogénéité moléculaire est bien établie comme un facteur de mauvais pronostic, les thérapies conventionnelles échouent à empêcher la récidive tumorale systématique. Le développement d'outils d'analyse dynamique démontre que la plasticité moléculaire et métabolique des cellules joue un rôle crucial dans cette agressivité. Décrypter les stimuli et les mécanismes moléculaires régissant cette plasticité est par conséquent nécessaire pour améliorer la compréhension et la prise en charge du GBM. Pour répondre à cet enjeu, nous avons suivi l'évolution moléculaire des cellules de GBM grâce à une combinaison de traceurs, mettant ainsi en lumière l'impact des contraintes métaboliques sur cette dynamique. La pyruvate carboxylase a également été identifiée dans les cellules MES, expliquant en partie leur résistance aux chimiothérapies. De plus, la création d'un modèle d'assembloïde 3D hétérogène a révélé qu'un LT-CAR ne peut cibler qu'un seul type cellulaire à la fois. Enfin, le couplage de ces traceurs génétiques au modèle d'assembloïde démontre le rôle fondamental de l'hétérogénéité moléculaire dans la plasticité et l'agressivité du GBM.

Title : Tumor heterogeneity and plasticity at the heart of glioblastoma aggressiveness: dynamics of molecular states, metabolic adaptation, and therapeutic escape

Keywords : glioblastoma, genetic tracers, intratumoral heterogeneity, complex assembloids, metabolic plasticity, therapies

Abstract : Glioblastoma remains the most aggressive primary brain tumor in adults due to its high intratumoral heterogeneity and cellular plasticity. While molecular heterogeneity is well established as a poor prognostic factor, conventional therapies fail to prevent systematic tumor recurrence. The development of dynamic tools demonstrates that the molecular and metabolic plasticity of these cells confers this high aggressiveness. Deciphering the stimuli and molecular mechanisms governing this plasticity is now critical to improving both our understanding and management of GBM. To address this challenge, we tracked the molecular evolution of GBM cells using a combination of tracers, thereby highlighting the impact of metabolic constraints on their dynamics. Pyruvate carboxylase was also identified in MES cells, partially explaining their resistance to chemotherapy. Furthermore, the development of a heterogeneous 3D assembloid model revealed that a CAR-T cell can only target one cell type at a time. Finally, coupling these genetic tracers with the assembloid model demonstrates the fundamental role of molecular heterogeneity in GBM plasticity and aggressiveness.