



## AVIS DE SOUTENANCE

Mme YOUSRA MOHAMED ABD-EL-HALIM présente ses travaux en soutenance le :

**Vendredi 09 avril 2021 de 10h00 à 12h30**

**Auditorium de L'Héxagone  
Faculté des Sciences  
Campus Luminy**

\*\*\*\*\*

163 avenue de Luminy  
13288 MARSEILLE Cedex 09

en vue de l'obtention du diplôme : **Doctorat en Biologie santé- Oncologie**

Titre des travaux : UTILISATION DES GENES DE GLYCOSYLTRANSFERASES POUR STRATIFIER LES PATIENTS ATTEINTS D'ADENOCARCINOME PANCREATIQUE: IDENTIFICATION D'UNE GLYCO-SIGNATURE PRONOSTIQUE ET BIOMARQUEURS ASSOCIES.

Ecole doctorale : Sciences de la vie et de la santé (62)

Unité de recherche : Centre de Recherche en cancérologie de Marseille

Directeur : M. ERIC MAS, DIRECTEUR DE RECHERCHE

### Membres du jury

Nom	Qualité	Etablissement	Rôle
M. PIERRE CORDELIER	DIRECTEUR DE RECHERCHE	UNIVERSITE TOULOUSE	Rapporteur du jury
M. JACQUES LE PENDU	DIRECTEUR DE RECHERCHE	UNIVERSITE NANTES	Rapporteur du jury
M. NELSON DUSETTI	DIRECTEUR DE RECHERCHE	UNIVERSITE D'AIX-MARSEILLE	Membre du jury
Mme CINDY NEUZILLET	MAITRE DE CONFERENCES (HDR)	INSTITUT CURIE	Membre du jury
M. ERIC MAS	DIRECTEUR DE RECHERCHE	UNIVERSITE D'AIX-MARSEILLE	Directeur

Le Doyen

Georges LEONETTI



## RÉSUMÉ

L'adénocarcinome pancréatique (ADKP) se classe parmi les cancers les plus mortels. Il se caractérise par une hétérogénéité moléculaire et phénotypique qui limite la prise en charge adaptée des patients et contribue au mauvais pronostic lié à un diagnostic tardif et une chimiorésistance. Au cours de la carcinogénèse pancréatique, les cellules tumorales expriment des structures glycosylées altérées, biosynthétisées par des glycosyltransférases (GT) dérégulées, contribuant à la progression tumorale, la dissémination métastatique, et l'agressivité de ce cancer. Ainsi, l'objectif de notre étude a été de déterminer si les patients atteints d'un ADKP pouvaient être stratifiés en fonction de leur profil d'expression de GT. Une analyse bio-informatique des données de RNA séquençage de 169 gènes de GT a été réalisée sur des xéno greffes dérivées des patients (PDX) générées à partir de tumeurs pancréatiques réséquées et biopsiées. La stratification des tumeurs au travers des profils d'expression des GT était significativement associée à la survie globale des patients en tant que facteur pronostique indépendant. Dès lors, nous avons pu caractériser une glyco-signature pronostique combinant 19 gènes de GT qui a été validée sur des jeux de données indépendants de RNA-séquençage et « microarray ». Cette glyco-signature permet de distinguer deux groupes de patients associés une courte survie et un groupe de meilleur pronostic. Ces groupes pronostiques aux glyco-profils différents sont associés à des caractéristiques de microenvironnement tumoral distincts et à une dérégulation de voies fonctionnelles spécifiques. Cette glyco-signature pourrait être utilisée comme un outil pronostique et met en lumière des cibles thérapeutiques potentielles qu'il est important d'explorer.

**Mots-clés :** Glycosyltransférases (GT), adénocarcinome pancréatique (ADKP), glyco-signature, pronostic, hétérogénéité tumorale, biomarqueurs.

## ABSTRACT

Classified as one of the deadliest cancers, pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC) is characterized by an important molecular and phenotypic heterogeneity limiting the adapted patient care and contributing to the poor prognosis related to late diagnosis and chemoresistance. During carcinogenesis, tumor cells display aberrant glycosylated structures, synthesized by deregulated glycosyltransferases (GT), supporting their growth, metastatic dissemination, and aggressiveness. Therefore, we aimed in this study to determine whether PDAC patients could be stratified according to their GT expression profile. Bioinformatic analysis of RNA sequencing data of 169 GT genes were performed for 74 patient derived xenografts of resected and biopsied tumors. PDAC stratification through GT expression profile was significantly associated to patient overall survival as an independent prognostic factor. We characterized a prognostic glyco-signature combining 19 GT which was validated on both RNA sequencing and microarray datasets. This glyco-signature allows to discriminate two patient groups associated with short survival and one group having a better prognosis. These prognostic groups with different glyco-profiles are associated with distinct tumor microenvironment characteristics and deregulation of specific functional pathways. This glyco-signature could be used as prognostic tool and highlights potential therapeutic targets which are important to explore.

**Keywords:** Glycosyltransferases (GT), pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC), glyco-signature, prognosis, tumor heterogeneity, biomarkers.