

Madame Clémence DELIGNE

Sciences de la vie et de la santé

Soutiendra ses travaux de thèse intitulés

*Évaluation in vitro du rôle de la barrière hémato-encéphalique dans la chimiorésistance des gliomes infiltrants du tronc cérébral de l'enfant*

dirigés par Madame Marie-Pierre DEHOUCK et Madame Caroline MYSIOREK

Soutenance prévue le **jeudi 03 décembre 2020** à 16h00

Lieu : Faculté des Sciences Jean Perrin rue Jean Souvraz - SP18 62307 Lens Cedex  
Salle : des Thèses

**Compte tenu de la situation sanitaire, le jury se réunira partiellement en visioconférence. Le public n'est pas admis\***

### Composition du jury proposé

Mme Marie-Pierre DEHOUCK	Université d'Artois	Directrice de thèse
Mme Caroline MYSIOREK	Université d'Artois	Co-directrice de thèse
Mme Hélène CASTEL	Université de Rouen Normandie	Rapporteuse
M. Michel KHRESTCHATISKY	Université d'Aix-Marseille	Rapporteur
M. Jean-François GHERSI-EGEA	Université de Lyon	Examineur
M. Fabien GOSSELET	Université d'Artois	Examineur
Mme Lucie LAFAY-COUSIN	Université de Calgary	Examinatrice
M. Samuel MEIGNAN	Centre Oscar Lambret	Examineur

### Résumé :

Les gliomes infiltrants du tronc cérébral, aussi appelés DIPG pour « Diffuse Intrinsic Pontine Glioma », sont des tumeurs survenant presque exclusivement chez l'enfant. Désormais classés par l'organisation mondiale de la santé parmi les tumeurs cérébrales de grade IV, grade de malignité le plus élevé, les DIPG sont particulièrement agressifs et sont associés à une survie médiane située entre 9 et 12 mois. Du fait de leur localisation au niveau du tronc cérébral, structure contrôlant les fonctions vitales de l'organisme, et de leur caractère diffus, ces tumeurs sont le plus souvent inopérables. La radiothérapie est uniquement palliative, et les approches de chimiothérapie n'ont à ce jour démontré aucun bénéfice sur la survie des patients. Les agents anticancéreux utilisés pour le traitement des DIPG étant pour la plupart efficaces in vitro, la résistance observée en clinique semble résulter d'un problème d'accessibilité des composés à la tumeur, à cause de la présence de la barrière hémato-encéphalique (BHE). La BHE, située au niveau des cellules endothéliales des capillaires cérébraux, possède des propriétés restrictives spécifiques permettant de contrôler finement le passage des molécules du sang vers le cerveau. Ces propriétés sont maintenues grâce aux communications avec les cellules périvasculaires, notamment les péricytes et les astrocytes, et sont généralement modifiées dans les tumeurs cérébrales de haut grade, ce qui peut impacter l'exposition cérébrale aux médicaments. Dans ce contexte, les travaux de doctorat ici présentés visent à clarifier le rôle de la BHE dans la chimiorésistance des DIPG par une approche in vitro, d'une part en caractérisant les propriétés physiques et métaboliques de la barrière dans l'environnement tumoral, et d'autre part en évaluant l'influence des cellules vasculaires sur les caractéristiques des DIPG. Ce projet a nécessité l'adaptation du modèle in vitro de BHE initialement développé au laboratoire, composé de cellules endothéliales humaines et de péricytes bovins, à une approche syngénique indispensable à l'identification de mécanismes cellulaires et moléculaires propres à l'Homme. Un nouveau modèle de coculture a donc été mis au point à l'aide de péricytes humains, et ce dans une configuration permettant l'ajout d'un troisième type cellulaire : soit des astrocytes humains, pour représenter la BHE saine, soit des cellules de DIPG isolées de patients, pour représenter la barrière sang-tumeur. Ces deux modèles de triculture ont ensuite été utilisés pour évaluer l'influence des DIPG sur plusieurs propriétés de la BHE associées à la chimiorésistance. Les résultats obtenus indiquent que l'intégrité de la barrière est maintenue et l'activité des transporteurs d'efflux est inchangée dans l'environnement tumoral ; ce constat est corroboré par l'absence de modification du transport du témozolomide et du panobinostat à travers l'endothélium. A l'inverse, les propriétés chimiorésistantes des DIPG sont amplifiées par l'environnement vasculaire cérébral. Ainsi, l'idée selon laquelle les cellules de DIPG sont chimiosensibles in vitro pourrait simplement résulter de l'absence du microenvironnement cérébral et notamment de la composante vasculaire. Ces travaux soulignent donc l'importance de mieux comprendre l'implication des différents protagonistes cellulaires dans le phénomène de chimiorésistance pour, à terme, améliorer l'efficacité des traitements chez les enfants atteints de DIPG. Le modèle de barrière sang-tumeur spécifique des DIPG développé pour ce projet permet non seulement l'étude ciblée des intercommunications entre cellules vasculaires et cellules cancéreuses, mais peut également constituer un outil préclinique précieux pour prédire la pénétration cérébrale de molécules de chimiothérapie, ainsi que leur efficacité pour le traitement des DIPG.

**\*Conformément à l'arrêté du 27 octobre 2020 relatif au recours à la vidéo-conférence pour la présentation des travaux dans le cadre d'une habilitation à diriger des recherches et d'une soutenance de thèse**