

Décrypter la chimiorésistance des DMG à l'aide d'un modèle humain de barrière sang-tumeur

Environ 1800 enfants sont diagnostiqués avec un cancer chaque année en France. Au cours des dernières décennies, des progrès significatifs ont permis de guérir environ 75 % des patients. Cependant, ces maladies restent toujours la deuxième cause de décès, après les accidents, chez les enfants de plus d'un an (Institut national du cancer - INCa, 2019). Parmi les tumeurs solides pédiatriques, les plus fréquentes sont les tumeurs cérébrales, dont le gliome. Cependant, les tumeurs chez les enfants de moins de 15 ans représentent moins de 1% de tous les cancers et cette rareté conduit à une relative méconnaissance des mécanismes cellulaires et moléculaires responsables de la cancérogenèse. Les gliomes de haut grade (HGG) sont des sous-types hétérogènes de gliomes et la plupart d'entre eux sont des DMG (gliome médian diffus) qui ne sont pas résécables. La survie médiane des patients atteints de DMG ne dépasse pas 12 mois. Comme la chimiothérapie n'a montré aucun bénéfice (Gwak & Park, 2017), la norme de soins reste la radiothérapie focale (El-Khouly et al., 2019) qui n'apporte qu'un bénéfice temporaire (Jones et al., 2017). De plus, les DMG pédiatriques sont nettement différents de leurs homologues adultes, en termes de localisation et de caractéristiques moléculaires, soulignant la nécessité d'une recherche spécifique dédiée aux patients DMG pédiatriques. L'une des raisons de l'échec clinique est l'accès des agents chimiothérapeutiques au parenchyme cérébral restreint par la barrière hémato-encéphalique (BHE). La BHE localisée au niveau des cellules endothéliales capillaires cérébrales, possède des propriétés restrictives qui contrôlent étroitement les échanges entre le sang et le cerveau.

Dans des conditions physiologiques, les communications entre la BHE et les cellules environnantes (cellules gliales, péricytes et neurones) maintiennent et régulent les propriétés spécifiques de la BHE saine. Cependant, dans les tumeurs cérébrales, les modifications de ces communications par les cellules cancéreuses ont un impact sur la fonction de la BHE, qui est alors rebaptisée barrière sang-tumeur (BST). L'objectif de ce projet est de mieux décrypter la chimiorésistance des DMG aux niveaux cellulaire et moléculaire en tenant compte de l'importance de la BHE. Ainsi, nous utiliserons un modèle de BST développé avec des cellules humaines afin d'apporter des éléments de réponse à la problématique de la pharmacorésistance des DMG pédiatriques en répondant à la question suivante :

Dans quelle mesure l'environnement microvasculaire cérébral influence-t-il le phénotype chimiosensible des DMG ?

Le projet de recherche proposé par le Dr. Caroline MYSIOREK (Laboratoire LBHE EA.2465, Université d'Artois, LENS) portera sur l'étude de la chimiorésistance des DMG, tumeur cérébrale pédiatrique diffuse, en utilisant un modèle *in vitro* humain de barrière sang-tumeur développé au laboratoire (Deligne et al. 2020). Une bonne expérience en culture cellulaire et de solides connaissances en biologie cellulaire sont requises.

Les candidats doivent envoyer un CV et une lettre de motivation à l'adresse suivante : caroline.mysiorek@univ-artois.fr.