

DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **07 novembre 2025**

Nom de famille et prénom de l'auteur. e : **Madame Marion MALLET**

Titre de la thèse : Etude de l'impact du microenvironnement embryonnaire sur la progression tumorale du médulloblastome dans un nouveau modèle aviaire

Résumé



Le médulloblastome (MB) est le cancer pédiatrique du système nerveux central le plus fréquent. Ce cancer du cervelet est diagnostiqué chez les enfants et, plus rarement, des adultes. Le MB est une maladie hétérogène, regroupée en quatre sous-groupes moléculaires — WNT, SHH, Groupe 3 (G3) et Groupe 4 (G4) —, chacun impliquant des voies développementales distinctes, plus ou moins bien caractérisées. L'agressivité de la maladie et le pronostic sont fortement corrélés au sous-groupe moléculaire, établi à partir d'analyses histologiques et moléculaires des biopsies tumorales. La présence de métastases au moment du diagnostic, observée dans 30 % des cas, est également associée à un mauvais pronostic et conduit généralement à des traitements plus intensifs. Les thérapies standard actuelles incluent la résection tumorale, des cycles d'irradiations crânio-spinale et la chimiothérapie, qui peuvent entraîner des effets secondaires durables, notamment des troubles cognitifs. Il est donc urgent de mieux comprendre cette pathologie et d'identifier des approches thérapeutiques alternatives et moins toxiques. Des analyses transcriptomiques récentes ont mis en évidence une proximité entre le profil des cellules tumorales et celui de progéniteurs neuronaux cérébelleux très précoces, suggérant que l'hétérogénéité des sous-groupes reflète différentes lignées cellulaires d'origine. Ainsi, au moment de leur émergence, les cellules tumorales sont au contact du microenvironnement du cervelet en développement, un territoire moléculairement riche et dynamique. Dans ce contexte, nous émettons l'hypothèse que les cellules tumorales conservent certaines caractéristiques de leurs progéniteurs d'origine et exploitent les signaux moléculaires locaux pour favoriser leur développement. Pour étudier ce dialogue cellule-microenvironnement, nous avons réintroduit les cellules tumorales dans leur territoire d'origine en les greffant dans le cervelet primitif d'embryons de poulet. L'utilisation de la microscopie 3D sur ces embryons greffés nous permet de reconstituer des caractéristiques clés de la maladie, telles que la localisation tumorale, l'intégration et l'expansion des cellules cancéreuses dans le tissu hôte. Nous observons également que les cellules greffées adoptent des morphologies évoquant leur lignage d'origine, ce

qui suggère une réponse aux signaux environnementaux locaux. En nous concentrant sur le sous-groupe le plus agressif, G3, nous utilisons ce modèle pour décrypter les bases moléculaires des interactions entre les cellules tumorales et leur microenvironnement. Une analyse transcriptomique (bulk-RNA-seq) comparant les profils d'expression avant et après greffe révèle qu'une fois replacées dans leur environnement d'origine, les cellules tumorales G3 conservent leur identité de sous-groupe. Elles réactivent également certaines voies de signalisation impliquées dans le développement cérébelleux normal. Parmi ces dernières, nous identifions la voie de signalisation SLIT-ROBO(-PLEXIN), active au cours des stades précoces du développement cérébelleux et impliquée dans de nombreux processus développementaux. Les analyses fonctionnelles montrent que la signalisation SLIT influence la cohésion tumorale aux stades précoces de formation de la tumeur, via l'expression conjointe de ses récepteurs ROBO1 et PLEXINA1. Chez les patients atteints de médulloblastome, l'expression de ces récepteurs est associée à un mauvais pronostic, ce qui suggère une influence des événements précoces de formation tumorale sur l'évolution ultérieure de la maladie. Ainsi, notre étude apporte un éclairage nouveau sur des phases précoces du médulloblastome jusqu'ici difficilement accessibles. En caractérisant les profils d'expression génique associés à la formation initiale des tumeurs et pouvant influencer les stades ultérieurs, notre modèle ouvre la voie à de nouvelles stratégies thérapeutiques innovantes, fondées sur une compréhension fonctionnelle et globale de la maladie.

Mots-clés : Développement embryonnaire, Cancérologie, Médulloblastome,