

Soutiendra publiquement ses travaux de thèse intitulés

La Barrière Hémato-Encéphalique et le Gliome Diffus de la ligne Médiane pédiatrique : Étude in vitro de l'impact de la séquence thérapeutique à l'aide d'un modèle humain

Travaux dirigés par Madame Caroline MYSIOREK

Soutenance prévue le **mercredi 27 mai 2026** à 14h00

Lieu : Université d'Artois Faculté des Sciences Jean Perrin, Bâtiment B Rue Jean Souvraz, 62307 Lens cedex – France

Salle : des thèses

Composition du jury proposé

Mme Caroline MYSIOREK	Professeure des universités	Université d'Artois	Directrice de thèse
Mme Laura BROUTIER	Chargée de recherche	Centre de Recherche en Cancérologie de Lyon	Rapporteuse
M. Luc LEYBAERT	Professeur des universités	Faculté de médecine et des sciences de la santé	Rapporteur
M. Pierre LEBLOND	Praticien hospitalier	Institut d'hématologie et d'Oncologie pédiatrique (ihope)	Examineur
M. Maxime CULOT	Professeur des universités	Université d'Artois	Examineur

Résumé :

Les tumeurs cérébrales constituent les cancers solides les plus fréquemment diagnostiqués chez les enfants âgés de 0 à 14 ans. Parmi elles, les gliomes diffus de la ligne médiane (DMG) porteurs de la mutation H3K27M, identifiés autrefois comme les gliomes pontiques infiltrants du tronc cérébral (DIPG), sont des tumeurs infiltrantes très agressives, localisées au niveau de la ligne médiane, qui ne peuvent pas être réséquées. Sans réponse face aux traitements de chimiothérapie et thérapie ciblée, la radiothérapie reste encore à ce jour le traitement de référence. Cette résistance thérapeutique est en partie causée par la présence de la barrière hémato-encéphalique (BHE), renommée barrière sang tumeur (BST) dans un contexte tumoral. Localisée au niveau des cellules endothéliales des capillaires cérébraux, la BHE est une barrière dynamique, qui contrôle et restreint l'accès au parenchyme cérébral à l'aide de propriétés physiques et métaboliques finement régulées par les communications cellulaires au sein de l'unité neuro-vasculaire. Ces propriétés sont alors sujettes à des modifications dues au microenvironnement tumoral. Cependant, dans les DMG, l'intégrité physique de la BST est conservée ; ce qui limite grandement l'accès des composés thérapeutiques à la tumeur. Néanmoins, les traitements de radiothérapie ou les composés thérapeutiques peuvent également altérer la BST. Ce projet de thèse s'intéresse à la caractérisation des propriétés de la BHE et de la BST à l'aide de modèles in vitro humains de BHE et BST, composés de cellules endothéliales et péricytes mimant le compartiment vasculaire, ainsi que des astrocytes ou des cellules de DMG dans le compartiment cérébral. Ces propriétés sont étudiées après exposition à différentes doses de rayonnement allant de 2 à 6 Gy, afin d'identifier des changements qui pourraient moduler la réponse aux traitements par chimiothérapie ou autres composés thérapeutiques. Ce travail a permis de souligner qu'en l'absence de stress-inflammatoire après irradiation, l'intégrité physique de la BHE et BST est préservée, mais associée à une diminution d'expression de la CLDN-5. Toutefois, certaines propriétés métaboliques sont modulées, comme l'expression et l'activité de transporteurs tels que P-gp/BCRP ou l'expression de MRP4. De plus, les variations d'expression du transporteur MFSD2A supposent des modulations concernant le transport des lipides à travers la BST. Les résultats obtenus mettent en évidence la contribution potentielle des péricytes dans ces modulations. Cette étude s'intéresse également aux effets du composé ONC201 sur notre modèle de BST-007 et les cellules HSJD-DIPG-007. Ce composé, actuellement en phase d'essais cliniques, a des effets sur le métabolisme énergétique des cellules. Les résultats obtenus indiquent que ONC201 diminue l'activité métabolique des cellules de HSJD-DIPG-007 présentes dans le compartiment cérébral du modèle de BST après un traitement unique ou répété. De plus, le traitement répété s'avère avoir un effet sur la BST, en perturbant son intégrité physique et modulant certaines propriétés métaboliques, telles que l'expression génique de pompes d'efflux. L'ensemble de ces travaux porte de l'intérêt à la réponse aux traitements en analysant la composante vasculaire du microenvironnement tumoral, tout particulièrement les effets des traitements sur la BST ; cet ensemble se situant dans un contexte où les DMG sont sans solution thérapeutique efficace depuis des décennies.

Summary:

Brain tumors are the most diagnosed solid cancers in children 0 – 14 years. Among these, diffuse midline gliomas (DMG) carrying the H3 K27M mutation, previously identified as diffuse intrinsic pontine gliomas (DIPG) are highly aggressive, infiltrating tumors located in the midline, it is not eligible for surgical resection. Without response to chemotherapy or targeted therapies, radiotherapy remains the standard of care. This treatment resistance is partly caused by the presence of the blood-brain barrier (BBB), called the blood-brain tumor barrier (BBTB) in a tumor context. Located at the level of the endothelial cells of cerebral capillaries, the BBB is a dynamic barrier that controls and restricts access to the cerebral parenchyma through physical and metabolic properties finely regulated by cellular communication within the neurovascular unit. These properties are then subject to changes induced by the tumor microenvironment. However, in the case of DMGs, the physical integrity of the BBTB is preserved, which greatly limits the access of therapeutic agents to the tumor. Nevertheless, radiotherapy or therapeutic agents can also alter the BBTB. This thesis project focuses on characterizing the properties of the BBB and BBTB using human in vitro models of the BBB and BBTB composed of endothelial cells and pericytes mimicking the vascular compartment, as well as astrocytes or DMG cells in the cerebral compartment. These properties are studied following exposure to a single dose of radiation (2 to 6 Gy) in order to identify changes that could modulate the response to chemotherapy or other therapeutic agents. This study demonstrated that, in the absence of inflammatory stress following irradiation, the physical integrity of the BBB and BBTB is preserved, but is associated with reduced CLDN-5 expression. However, certain metabolic properties are modulated, such as the expression and activity of transporters such as P-gp/BCRP or the expression of MRP4. Furthermore, variations in the expression of the MFSD2A transporter imply modulations in lipid transport across the BST. The results obtained highlight the potential contribution of pericytes to these modulations. This study also examines the effects of the compound ONC201 on our BBTB-007 model and HSJD-DIPG-007 cells. This compound, which is currently in clinical trials, affects the energetic metabolism of cells. The results indicate that ONC201 reduces the metabolic activity of HSJD-DIPG-007 cells present in the brain compartment of the BBTB model following a single or repeated treatment. Furthermore, repeated treatment has been shown to affect the BBTB by disrupting its physical integrity and modulating certain metabolic properties, such as the gene expression of efflux pumps. All of this research highlight on treatment response by analyzing the vascular component of the tumor microenvironment, particularly the effects of treatments on the BBTB, within a context where DMGs have lacked effective therapeutic solution for decades.