



## Tumeurs cérébrales

Les cancers sont des maladies très variées dont la nature dépend des cellules dont ils dérivent et du tissu qui les contient. Les tumeurs issues de cellules épithéliales appelées carcinomes (cancer colorectal, cancer du sein, de la prostate, des poumons, etc.) représentent près de 85% des cancers et ont été étudiées dans le détail. D'autres tumeurs beaucoup plus rares, notamment cérébrales, sont moins bien connues et pourtant extrêmement dangereuses. Les traitements disponibles à l'heure actuelle pour ce type de tumeurs sont en conséquence beaucoup moins adaptés et moins efficaces.

### LES TUMEURS CÉRÉBRALES, DES CANCERS AGRESSIFS ET SOUVENT INCURABLES

Le cerveau et la moelle épinière forment le système nerveux central (SNC), où prennent naissance les tumeurs cérébrales primaires. 90% sont localisées dans le cerveau et 10% dans la moelle épinière. Si ces cancers sont relativement rares, ils représentent toutefois près de 30% des tumeurs chez les enfants et touchent environ 500 d'entre eux chaque année en France.

La grande majorité des tumeurs du cerveau et de la moelle épinière dérive des cellules neuroectodermes (neurones, cellules macrogliales, et précurseurs neuraux). Parmi elles, on distingue les gliomes et les médulloblastomes, cancers extrêmement agressifs dont la plupart demeurent à ce jour incurables. La résistance des tumeurs cérébrales aux traitements

classiques est due à quatre caractéristiques principales :

- l'existence au sein de ces tumeurs de cellules en état de « dormance » capables de ré-initier la croissance tumorale,

**30% des cancers chez l'enfant sont des tumeurs cérébrales**

- la présence de cellules particulièrement invasives qui échappent à la résection chirurgicale,
- une communication entre cellules tumorales qui leur permet de résister aux traitements,
- et un microenvironnement tumoral complexe que les cellules cancéreuses manipulent et utilisent à leur profit.

Il est donc nécessaire d'approfondir la connaissance sur les tumeurs cérébrales afin de pouvoir concevoir de nouveaux types de médicaments capables d'altérer les mécanismes tumoraux les plus résistants.

### LES DIFFÉRENTES ÉTAPES DU PROJET

PHASE  
**1**

- Caractérisation des fonctions, des propriétés moléculaires et des interactions cellulaires de cellules tumorales issues de modèles animaux de tumeurs cérébrales (Drosophile et Poisson zébré) et de cellules de glioblastomes issues de patients.

PHASE  
**2**

- Analyse bio-informatique des résultats obtenus afin d'identifier les particularités moléculaires associées aux propriétés spécifiques (marqueur d'invasion, index prolifératif, expression de molécules d'adhésion ou de remodelage des interactions cellulaires ; etc.) des cellules tumorales résistantes.
- Interactions entre les quatre équipes pour choisir les candidats moléculaires potentiellement impliqués dans plusieurs ou toutes les propriétés, en s'appuyant sur les résultats obtenus.

PHASE  
**3**

- Test sur chacun des modèles (modèles tumoraux animaux, cellules humaines *in vitro* et *in vivo*) de l'impact de la manipulation des molécules identifiées sur les cellules saines et tumorales pour savoir s'ils peuvent servir de cible thérapeutique.

## LES OBJECTIFS DU PROJET EXPLORE TUMEURS CÉRÉBRALES

Le projet EXPLORE regroupe dans sa phase initiale quatre équipes de l'institut Pasteur, spécialisées dans l'étude du développement et du fonctionnement des cellules du cerveau, et qui concentrent leurs recherches sur la compréhension du développement des tumeurs cérébrales primaires.

Les quatre équipes possèdent des expertises complémentaires, à la fois techniques et thématiques, leur permettant d'étudier en synergie les quatre propriétés essentielles des cellules tumorales résistantes.



Leur objectif est tout d'abord d'identifier les cellules tumorales responsables de la résistance aux traitements de manière à améliorer le diagnostic tumoral puis de trouver les caractéristiques particulières de ces cellules et leurs relations avec le tissu sain afin de pouvoir les cibler avec des thérapies appropriées.

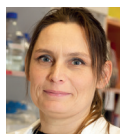


En conjuguant leurs efforts, les équipes ont l'ambition d'identifier des marqueurs de dormance, d'invasion, et de communication au sein de la tumeur et entre la tumeur et son environnement.



Ces marqueurs permettront également d'établir si ces propriétés cellulaires sont spécifiques des cellules les plus agressives, initiatrices de la croissance tumorale et pourront servir de cible(s) thérapeutique(s).

## LES ÉQUIPES IMPLIQUÉES DANS LE PROJET ET LEURS AXES DE RECHERCHE



**Pilote du projet :**

**Dr Sandrine Étienne-Manneville, Unité Polarité cellulaire, Migration et Cancer**

- Étude des mécanismes moléculaires qui contrôlent la migration et l'invasion cellulaire des cellules gliales normales et tumorales.



**Dr Laure Bally-Cuif, Unité Neurogénétique du poisson zébré**

- Étude moléculaire de la dormance des cellules neurales normales et tumorales.



**Dr Pauline Spéder, Groupe Plasticité cérébrale en réponse à l'environnement**

- Étude des interactions des cellules neurales normales et tumorales avec leur microenvironnement cellulaire dans un modèle de tumeur pédiatrique.



**Pr Chiara Zurzolo, Unité Trafic membranaire et Pathogénèse**

- Étude des mécanismes qui contrôlent les interactions cellulaires et la communication intratumorale.

## LE BUDGET NÉCESSAIRE SUR 3 ANS

► **700 000 € pour lancer le projet :**

**200 000 € pour le séquençage haut débit des ARN de chacune des cellules** en fonction de leur position dans la tumeur.

**140 000 € pour le financement d'un ingénieur en bioinformatique** qui travaillera avec les 4 équipes afin d'analyser les résultats de séquençage.

**360 000 € pour le financement de personnels (doctorants ou post-docs)** qui seront totalement impliqués sur ce projet.

► **Pour accélérer le projet :**

**100 000 € pour une partie des achats de petits matériels et consommables nécessaires** pour les expériences des 4 équipes.

**100 à 500 000 € pour améliorer les équipements de microscopie** (en plus de l'utilisation de l'équipement de base déjà présent) de manière à obtenir des images plus précises des cellules tumorales et de leur contenu.