

HABILITATION A DIRIGER DES RECHERCHES

Date de la soutenance : **23 avril 2024**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Madame DELLOYE Céline**

Titre des travaux : « *Décrypter les spécificités des cancers pédiatriques sous l'angle de leur origine développementale* »

Résumé



Le développement de l'embryon est orchestré par un ensemble de mécanismes tissulaires, cellulaires, moléculaires et épigénétiques finement régulés et dynamiques qui contribuent à façonner l'organisme selon un plan d'organisation stéréotypé. Si ces mécanismes sont fondamentaux au cours de l'embryogenèse et lors de processus physiologiques tels que la réparation tissulaire, ils ont été impliqués au cours des dernières années dans de multiples étapes du processus tumoral, et constituent des acteurs à part entière en oncologie. En particulier, les cancers pédiatriques émergent dans des organismes immatures, parfois en phase prénatale, ce qui les différencie fondamentalement des cancers de l'adulte, et fait du contexte développemental un élément indissociable de la tumorigenèse et de la progression métastatique chez l'enfant.

Mes travaux de recherche ont pour fil conducteur l'étude de la dualité fonctionnelle de mécanismes de l'embryogenèse en cancérologie. Je m'intéresse plus spécifiquement aux cancers pédiatriques agressifs et à l'intégration de leur composante développementale, encore largement énigmatique, dans la compréhension de leur étiologie et dans la recherche de stratégies thérapeutiques adaptées à l'enfant.

Nous avons développé une approche de modélisation des cancers pédiatriques permettant de reproduire leur développement et leur progression dans un organisme en développement, et adaptée aux greffes interspécifiques, l'embryon de poule. La technique consiste à micro-implanter des cellules tumorales humaines dans des embryons aviaires à des stades de développement précis et au sein de leur territoire tissulaire présomptif d'émergence. Mon équipe de recherche déploie en particulier cette approche pour le neuroblastome métastatique, cancer pédiatrique du système nerveux périphérique, qui trouve son origine dans le lignage embryonnaire de la crête neurale sympathico-adrénale.

En utilisant le neuroblastome comme modèle d'étude, nos projets visent à déchiffrer comment et à quelles étapes de la croissance de l'organisme les microenvironnements tissulaires et réseaux clés "en construction" rencontrés par les cellules cancéreuses pédiatriques façonnent leurs propriétés tumorales et de dissémination. Pour cela, nous associons nos stratégies de modélisation à une série d'approches de dernière génération incluant des micro-manipulations in vivo, de l'imagerie hautement résolutive et de la multi-omique à cellule unique. Nous nous focalisons particulièrement sur l'impact de l'influx nerveux sur la progression tumorale et explorons la possibilité d'un effet spécifique de l'activité neuronale en oncologie pédiatrique. Nous étudions également les modalités de dissémination atypiques du neuroblastome sous l'angle de leur origine développementale. Enfin, nous cherchons à déchiffrer les mécanismes expliquant la colonisation prénatale et silencieuse de sites métastatiques distants comme la niche médullaire osseuse, contrastant avec les symptômes cliniques associés à ces foyers en phase post-natale uniquement. L'objectif sous-jacent de l'ensemble de ces projets est d'ouvrir la voie à de nouvelles thérapies exploitant ces spécificités oncopédiatriques et, à terme, de proposer des stratégies dédiées au soin de la population pédiatrique.

