

**Les gliomes des voies optiques (GVO) : identification de marqueurs pronostiques, et création d'un modèle *in vitro* afin d'évaluer de nouvelles thérapies moléculaires**

INSERM UMR 911-CRO2

Equipe « Angiogenèse, Invasivité et Micro-environnement tumoral »

Pr D. Figarella-Branger

Faculté de Médecine

Marseille

Projet de thèse de M<sup>elle</sup> Ikbale El Ayachi

Avancées des travaux en Janvier 2009 :

Les astrocytomes pilocytiques sont des tumeurs cérébrales essentiellement pédiatriques, définie par un aspect anatomo-pathologique caractéristique associant des cellules allongées bipolaires et des cellules pseudo-oligodendrogiales et survenant dans des localisations particulières, parmi lesquelles les voies optiques et le cervelet. Ces tumeurs sont classiquement reconnues comme peu agressives mais leur pronostic dépend en réalité très largement de leur localisation. Les astrocytomes pilocytiques des voies optiques représentant un sous-groupe de pronostic beaucoup plus péjoratif car les cellules tumorales envahissent volontiers l'ensemble des voies optiques. De plus, les astrocytomes pilocytiques sont peu sensibles aux thérapeutiques utilisées actuellement. Le développement de thérapeutiques ciblées est nécessaire mais implique une meilleure connaissance des mécanismes de tumorigénèse des astrocytomes pilocytiques dont l'origine exacte reste actuellement inconnue.

Nos travaux se sont appuyés sur l'analyse antérieure de 80 astrocytomes pilocytiques de localisations différentes. Les résultats ont montré que ceux localisés au niveau du chiasma optique (GVO) étaient le plus souvent associés à une forte prolifération des cellules cancéreuses donc à un mauvais pronostic. Grâce à une technique de criblage de gènes, le profil moléculaire des GVO a pu être décrypté. Parmi les 349 gènes présents dans les GVO, certains ont été décrits comme intervenant lors du développement du cerveau. La mesure de l'expression de certains de ces gènes (LHX2, SIX6, PTEN, NOTCH2 et CDK5) a confirmé

les résultats obtenus précédemment et a ouvert des pistes quant aux voies de signalisation impliquées dans la tumorigénèse des astrocytomes pilocytiques des voies optiques.

Les similitudes moléculaires entre astrocytome pilocytique et cerveau en développement suggèrent que les astrocytomes pilocytiques pourraient venir de cellules précurseurs spécifiques de certaines régions du cerveau situées de part et d'autre du 3<sup>ème</sup> ventricule. L'ensemble de ces travaux a donné lieu à l'écriture d'une publication pour la revue « Brain ». Nos recherches se focalisent à présent sur l'étude des molécules qui contrôlent la migration des cellules cancéreuses dans les GVO, afin d'identifier de nouvelles cibles thérapeutiques potentielles.

Afin d'évaluer l'efficacité et l'intérêt des molécules identifiées, un modèle cellulaire d'astrocytome pilocytique est nécessaire. C'est pourquoi des astrocytomes pilocytiques de localisations différentes sont cultivés *in vitro* et le comportement des cellules cancéreuses est analysé. Ce modèle cellulaire nous permettra de tester l'efficacité de molécules capables de bloquer la progression des GVO.