

HABILITATION A DIRIGER DES RECHERCHES

Date de la soutenance : **02 décembre 2025**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Monsieur LEBLOND Pierre**

Titre des travaux : *Caractérisation et ciblage des états cellulaires agressifs dans les tumeurs cérébrales pédiatriques*

Résumé



Les tumeurs cérébrales pédiatriques représentent la première cause de mortalité par cancer chez l'enfant, avec plus de 500 nouveaux cas par an en France. Malgré des progrès thérapeutiques permettant de guérir 75% des enfants atteints, certaines entités conservent un pronostic catastrophique, notamment les gliomes de haut grade et les épendymomes agressifs. Les défis cliniques sont multiples : localisation dans des structures vitales rendant la chirurgie impossible, barrière hémato-encéphalique limitant l'efficacité des chimiothérapies, et séquelles neurocognitives majeures de la radiothérapie chez le jeune enfant. L'hétérogénéité intra-tumorale et la plasticité cellulaire constituent les principaux mécanismes de résistance thérapeutique.

Mes travaux de thèse (2010-2013) ont exploré le potentiel thérapeutique de molécules innovantes dans des modèles précliniques pédiatriques. J'ai démontré que le cilengitide, inhibiteur des intégrines $\alpha\beta3/\alpha\beta5$, induisait une mort cellulaire par anoïkis dans les lignées exprimant ces cibles. Le F14512, inhibiteur de topoisomérase II vectorisé via le système de transport des polyamines, s'est révélé remarquablement efficace dans les neuroblastomes avec une activité supérieure à l'étoposide et des synergies avec les sels de platine, ouvrant la voie à une médecine personnalisée guidée par imagerie fonctionnelle.

Mes recherches actuelles se concentrent sur les tumeurs cérébrales caractérisées par des altérations de la lysine 27 de l'histone H3 (K27), incluant les gliomes diffus H3K27M et les épendymomes PFA avec perte de H3K27me3. Nos travaux s'articulent autour de trois axes complémentaires. Le premier vise à développer des modèles précliniques reproduisant fidèlement la complexité tumorale. Nous avons établi une biobanque d'organoïdes maintenant l'architecture tissulaire et les signatures moléculaires des tumeurs parentales (Deligne et al., 2025). Les développements en cours incorporent le microenvironnement neural via co-culture avec organoïdes cérébraux dérivés d'iPSC et l'intégration de composantes immunitaires pour étudier les interactions complexes gouvernant le comportement tumoral. Le deuxième axe caractérise les mécanismes moléculaires gouvernant la plasticité cellulaire. Nous avons démontré le rôle synergique des protéines BMP2/7 avec H3K27M dans l'induction simultanée de quiescence et d'invasion (Huchédé et al., 2024). Les travaux actuels explorent systématiquement les régulateurs épigénétiques via criblages CRISPR bidirectionnels dans les épendymomes PFA et étudient le rôle de la nétrine-1 dans les transitions entre états prolifératifs et invasifs des gliomes H3K27M. Le troisième axe développe un pipeline de médecine de précision accessible pour les tumeurs rares. Nous avons optimisé des protocoles miniaturisés permettant le criblage pharmacologique avec seulement 200 000 cellules et l'analyse single-cell multiome. L'implémentation clinique vise à fournir des recommandations thérapeutiques personnalisées en 15 jours, transformant chaque cas clinique en opportunité d'apprentissage.

Cette approche translationnelle intégrée, de la compréhension mécanistique fondamentale à l'application clinique personnalisée, vise à transformer le paradigme thérapeutique des tumeurs cérébrales pédiatriques. L'enjeu est de développer des stratégies capables non seulement de cibler les cellules tumorales mais aussi de bloquer leur capacité d'adaptation, offrant l'espoir d'améliorer significativement le pronostic de ces jeunes patients.