
Résistance du médulloblastome pédiatrique à l'irradiation : importance des vaisseaux lymphatiques et du type d'irradiation

Sonia Martial*¹

¹Institut de Recherche sur le Cancer et le Vieillessement (IRCAN) – Université Nice Sophia Antipolis, Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale : U1081, CNRS : UMR7284 – Faculté de médecine, 28 avenue de Valombrose 06107 Nice Cedex 2, France

Résumé

Le médulloblastome (MB), tumeur du cerveau maligne la plus courante chez l'enfant, est une pathologie composée de quatre sous-groupes moléculaires. Malgré un traitement multimodal comprenant notamment une phase intense de radiothérapie par photons (délivrance de 28 Gy par fractions de 2 Gy), 30% des patients rechutent, avec apparition fatale de métastases dans les 5 ans. Les principaux acteurs de la dissémination métastatique sont le facteur de croissance des vaisseaux lymphatiques, le VEGFC, et ses récepteurs / co-récepteurs. Ici, nous montrons que le VEGFC intrinsèque est inversement corrélé à l'agressivité cellulaire. En effet, le VEGFC diminue la prolifération et la migration des cellules MB, ainsi que la formation in vitro de pseudo-vaisseaux par les cellules de MB. Des cellules résistantes à l'irradiation ont été utilisées comme modèles de tumeurs soumises à une radiothérapie prolongée. Ces cellules, qui présentent des niveaux élevés de VEGFC, ont perdu la capacité de migrer et de former des structures de type vaisseau. Ainsi, l'irradiation réduit l'agressivité des cellules de MB via un processus dépendant du VEGFC. Les cellules surexprimant intrinsèquement ou ectopiquement le VEGFC et les cellules résistantes à l'irradiation forment de plus petites tumeurs expérimentales chez des souris immunodéficientes.

Ainsi, contrairement au dogme communément admis, nos résultats donnent de solides arguments présentant le VEGFC comme régulateur négatif de la croissance du MB.

L'irradiation en parallèle de cellules de MB soit par photons, soit par protons (basse ou haute énergie) révèle que la protonthérapie préserve la capacité des cellules tumorales à se différencier en pseudo-vaisseaux. La protonthérapie induit la formation de cellules à phénotype de cellules souches tumorales, pouvant potentiellement constituer une population de cellules sensibles à la chimiothérapie, et qui restent à caractériser.

Mots-Clés: médulloblastome, tumeur pédiatrique, radiothérapie, résistance tumorale, VEGFC, vaisseaux lymphatiques

*Intervenant