

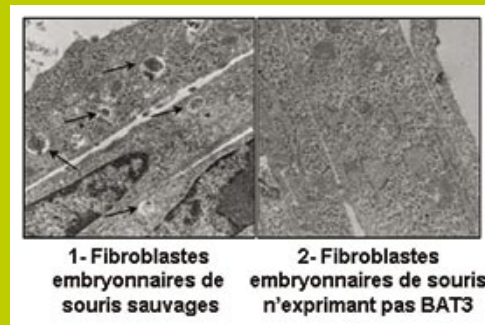
➔ COMPRENDRE LES MÉCANISMES DE DÉGRADATION CELLULAIRE DANS LES CANCERS POUR OFFRIR DE NOUVELLES STRATÉGIES THÉRAPEUTIQUES

L'étude du microenvironnement tumoral a pris ces dernières années une place importante dans le domaine de la recherche sur le cancer. Il est désormais admis que le caractère invasif d'un cancer primitif est déterminé non seulement par celui des cellules tumorales, mais aussi par leurs interactions avec l'environnement extracellulaire qui module les capacités de développement de la tumeur et de progression tumorale métastatique. Les cellules communiquent entre elles et avec les cellules stromales environnantes (fibroblastes, adipocytes, cellules immunitaires, etc.) de manière dynamique. Cette communication se fait le plus souvent par des facteurs sécrétés (hormones, facteurs de croissance, protéases, etc.) dans le milieu extracellulaire. C'est ainsi que les protéases hypersécrétées par les cellules cancéreuses peuvent affecter le comportement des cellules stromales et/ou dégrader des composants de la matrice extracellulaire altérant ainsi le microenvironnement tumoral.

A l'IRCM, l'équipe d'Emmanuelle Liaudet-Coopman («Cathepsines, Autophagie et Cancer») étudie comment une protéase spécifique, la cathepsine D, participe à la progression tumorale métastatique dans le cancer du sein. La cathepsine D est surexprimée et hypersécrétée dans le cancer du sein et est un marqueur de mauvais pronostic associé à un risque métastatique augmenté.

Un des objectifs prioritaires de recherche translationnelle de l'équipe, concerne le développement d'anticorps thérapeutiques visant à détruire la cathepsine D relâchée dans le microenvironnement tumoral dans le cancer du sein. Ce projet est soutenu par le Labex Mabimprove et est réalisé en collaboration avec les équipes à l'IRCM d'André Pèlerin et de Pierre Martineau. Ce ciblage

pourrait, dans le futur, offrir de nouvelles stratégies thérapeutiques pour les patientes atteintes de cancers du sein résistant aux traitements classiques. Un autre axe majeur de recherche de l'équipe concerne **l'autophagie**, qui est le processus de recyclage du matériel intracellulaire. Sophie Patingre vient d'identifier **une nouvelle protéine impliquée dans l'autophagie, BAT3** (Sebti et al. PNAS, sous presse). Son expression étant dérégulée dans le cancer, les principaux objectifs des travaux en cours visent à étudier le rôle de cette dérégulation dans l'autophagie, la chimiorésistance et l'immunité anti-tumorale. Ainsi, la compréhension du contrôle des mécanismes de **dégradation cellulaire dans les cancers présente un intérêt en recherche et pourrait avoir des retombées thérapeutiques significatives dans l'avenir.**



En l'absence de BAT3 (image 2), l'absence de vacuoles d'autophagie dans les cellules montre le rôle essentiel de BAT3 dans la régulation de ce processus (flèche noire, microscopie électronique).

1- Fibroblastes embryonnaires de souris sauvages **2- Fibroblastes embryonnaires de souris n'exprimant pas BAT3**

➔ L'ICM EN POINTE POUR LA RECHERCHE EN RADIOTHÉRAPIE DANS LE CANCER DU SEIN

Le projet Re-irradiation Intra-opératoire (RE IORT) fait partie des 45 projets sélectionnés dans le cadre du Programme Hospitalier de Recherche Clinique (PHRC) 2013, en décembre dernier, par le Ministère de la Santé et des Affaires Sociales. Cette étude prospective, nationale et multicentrique, est coordonnée par le Dr Claire Lemanski, oncologue radiothérapeute à l'ICM.

Le projet RE IORT évaluera la possibilité de proposer aux patientes, dans certains cas de récurrences locales mammaires, tardives et de bon pronostic, une 2nde chirurgie conservatrice couplée à une irradiation focalisée du lit tumoral, afin d'éviter une mastectomie de rattrapage, qui demeure le traitement standard de ces rechutes. Elle évaluera également le résultat esthétique et la qualité de vie

des patientes ainsi que l'évolution de la maladie (survie sans récurrence locale, survie sans métastase, survie sans maladie et survie globale). Des études biologiques associées, génomiques et protéomiques, permettront d'approfondir la connaissance de cette irradiation intra-opératoire.

L'étude, réalisée par des équipes chirurgiens-radiothérapeutes dans les 9 centres français équipés d'un système de radiothérapie per-opératoire, devrait inclure 51 patientes.

À ce jour, aucune étude prospective n'a été publiée pour cette alternative thérapeutique.