

Soutien financier d'un projet de recherche

Dans le cadre de son soutien financier pour des projets de recherche, la Fondation Cancer a décidé fin 2010 de soutenir le projet du Dr Suzy Scholl, une chercheuse luxembourgeoise qui travaille à l'Institut Curie à Paris. En fait, le projet traite de l'évaluation d'un nouvel 'anticorps médicament' sur l'apparition de métastases du cancer du sein.

Le projet, soutenu à hauteur de **295.000 € sur 18 mois**, s'intitule : « *Impact du CSF1 et des anticorps anti c-fms (CSF+-R) humains et murins sur l'apparition de métastases spontanées dans les modèles de tumeurs mammaires primaires xénogreffées dans des souris immunodéficientes* ».

Descriptif du projet par le Dr Suzy Scholl

La cellule tumorale ne vit pas en isolation, mais au contraire au contact d'autres cellules qui la côtoient et la soutiennent dans ce qu'on appelle le « microenvironnement » tumoral. Dans le cadre de ce microenvironnement tumoral, un partenariat très fort existe notamment entre les cellules du cancer du sein et des cellules recrutées de la circulation sanguine et différenciées en macrophages au contact de la cellule tumorale. Cette interaction semble être un évènement déterminant dans la progression tumorale. Ainsi, des études cliniques montrent que la présence de ces macrophages associés aux tumeurs,

dénommés **TAMs**, (Tumour Associated Macrophages) est un facteur de mauvais pronostic dans de nombreux cancers.

Dans nos travaux antérieurs, ainsi que dans les travaux du Professeur J Pollard de l'Albert Einstein University de New York, il a été démontré que ce cercle vicieux qui sert de « ravitaillement » pour la progression tumorale, est basé sur des facteurs solubles produits par les deux types cellulaires (cf schéma). Ainsi les cellules se « renvoient la balle » et ce jeu de tennis profite à la tumeur. Ceci a été montré par des études au laboratoire sur des mises en cultures conjointes de cellules tumorales et de macrophages

ou encore dans des modèles animaux. Le rôle de ces TAMs dans l'acquisition de la capacité migratoire et d'invasion, de la formation de nouveaux vaisseaux et du développement de métastases des tumeurs est bien établi.

L'interaction et la coopération macrophages/cellules cancéreuses repose sur l'action de substances (facteurs de croissance) solubles, sécrétées par un type de cellules et interagissant avec des récepteurs au niveau de la membrane cellulaire de l'autre type de cellule. Ainsi, le **CSF1** (Colony Stimulating Factor 1) produit par les cellules cancéreuses mammaires permet de recruter des

cellules circulantes qui sont des précurseurs de macrophages et qui expriment à leur surface le récepteur correspondant appelé **CSF1-R**. En retour, les macrophages envoient des substances dont l'**EGF** (Epidermal Growth Factor) ou l'amphiréguline qui peut se lier à l'**EGF-R** exprimé à la surface des cellules cancéreuses. D'autres molécules produites par les macrophages vont fortement participer à la dissémination tumorale en favorisant la dégradation de la matrice extracellulaire, l'adhésion aux cellules endothéliales, la formation de nouveaux vaisseaux.

L'objectif de notre projet de recherche qui est soutenu par la Fondation Cancer porte sur **l'évaluation « pré »- clinique d'un anticorps qui bloque le récepteur au CSF1**, afin d'interrompre ce cercle vicieux. Ces molécules, nous l'espérons, pourront être utilisées dans le traitement de nombreux cancers évolués.

L'efficacité d'un potentiel nouvel agent thérapeutique est testée ici dans des modèles originaux de xénogreffes (greffes de tumeurs humaines chez des souris immunodéprimées). Nous avons démontré que ces tumeurs xéno-greffées mimait le comportement de la tumeur d'origine de la patiente. Notre travail aura pour but dans un premier temps de poursuivre la caractérisation des xénogreffes de cancer du sein : évaluation de la quantité de TAMs dans les différents modèles de xénogreffes, détermination de l'expression du CSF1-R par les cellules cancéreuses humaines et par les macrophages de la souris infiltrés dans le microenvironnement des xénogreffes humaines, détermination dans le sérum et dans la tumeur du taux de CSF1 produit.

Nous étudierons ensuite **l'impact du CSF1 humain**, produit par génie génétique (et dont la production est coûteuse) sur le comportement des tumeurs. Différents critères nous permettront d'évaluer cet effet : les courbes de croissance locale de la xénogreffe ainsi que le développement à distance de métastases.

Ces dernières seront analysées par des techniques de biologie moléculaire et d'imagerie au microscope.

L'étape suivante consistera en l'étude de **l'efficacité thérapeutique d'un anticorps qui bloque le récepteur au CSF1** et par là, l'expansion tumeur, et avant tout permettra de prévenir l'apparition de métastases. L'impact de cette stratégie sera étudié sur la croissance tumorale et métastatique. Une attention particulière sera portée à la composition du microenvironnement (quantité de TAMs et caractérisation approfondie de ces macrophages, présence des vaisseaux

péritumoraux) puisqu'il est décrit que les TAMs jouent un rôle très important dans ces étapes précoces de dissémination des cellules cancéreuses.

En conclusion, l'ensemble de ces travaux a pour but d'apporter la preuve du concept que l'inhibition de l'interaction entre CSF1 et CSF1-R au sein de la tumeur sera utile en termes de contrôle anti tumoral.

Macrophages promote migration of tumor cells

Condeelis J & Segall JE – Nature Reviews Cancer

