

SOUTIEN FINANCIER D'UN PROJET DE RECHERCHE

455 336 € pour la recherche sur le cancer du sein

La Fondation Cancer soutient un projet de recherche du Dr Clément Thomas, du *Luxembourg Institute of Health* (LIH), qui vise à étudier la formation de métastases dans le cancer du sein, le cancer le plus fréquemment diagnostiqué chez la femme. Comme dans la plupart des autres cancers, la formation de métastases (tumeurs secondaires) représente la principale cause de décès (90 %). Cependant, à ce jour il n'existe aucune thérapie ciblée permettant de prévenir la formation de métastases.

Dr Clément Thomas
Chercheur au LIH



Les invadopodes, un talon d'Achille des cellules métastatiques

Les complications dues aux métastases représentent la principale cause de décès liés au cancer du sein. Pour former des métastases, les cellules tumorales s'échappent de la tumeur primaire et deviennent invasives. Cela signifie qu'elles acquièrent la capacité à traverser les barrières physiques délimitant les tissus et à infiltrer les tissus environnants. Les cellules de cancer du sein invasives franchissent la membrane basale qui entoure la glande mammaire, pénètrent dans les vaisseaux lymphatiques et sanguins (processus nommé intravasation), ressortent de la circulation (extravasation), et établissent de nouvelles tumeurs (métastases) au niveau des organes ou tissus cibles, tels que les os, le foie, les poumons et le cerveau.

Le potentiel invasif des cellules tumorales est associé à la formation de protrusions/ extensions membranaires, nommées invadopodes (voir figure), capables de dégrader la matrice extracellulaire entourant les cellules et générer des "tranchées" empruntées par les cellules. La principale fonction des invadopodes est de recruter des enzymes protéolytiques (dégradant les protéines) qui restent liées à la membrane cellulaire ou sont sécrétées, et qui digèrent les composants de la matrice extracellulaire. Les invadopodes, littéralement « les pieds invasifs », représentent un talon d'Achille des cellules métastatiques et donc une cible thérapeutique prometteuse pour enrayer le processus métastatique. Cette affirmation est soutenue par de nombreuses études qui montrent qu'un déficit en invadopodes réduit considérablement le pouvoir invasif et métastatique des cellules tumo-



Photo (de g. à dr.) : Dr Catherine Larue, directrice du *Luxembourg Institute of Health*, Dr Clément Thomas, chercheur au *Laboratory of Experimental Cancer Research*, Dr Danielle Hansen-Koenig, vice-présidente de la Fondation Cancer et Lucienne Thommes, directrice de la Fondation Cancer.

rales. Ces résultats ont été obtenus par des expériences *in vitro* (cultures cellulaires) et *in vivo* (modèles animaux).

Il reste toutefois indispensable d'identifier des cibles moléculaires permettant de bloquer la formation ou l'activité des invadopodes des cellules tumorales avec un minimum de toxicité pour l'organisme. C'est dans cette optique que l'équipe du Dr Clément Thomas, qui est rattachée au *Laboratory of Experimental Cancer Research* dirigé par le Dr Guy Berchem (*Department of Oncology, Luxembourg Institute of Health*) s'intéresse au cytosquelette d'actine, une structure qui joue des rôles essentiels dans la forma-

tion des invadopodes, leur élongation et leur stabilisation sur des périodes suffisantes pour permettre une dégradation optimale de la matrice extracellulaire. Le cytosquelette d'actine représente un point de convergence unique pour les nombreux facteurs du microenvironnement tumoral et les voies de signalisation qui stimulent la formation d'invadopodes.

Dans le cadre du projet soutenu par la Fondation Cancer, l'équipe de recherche poursuivra ses travaux sur des protéines contrôlant l'assemblage et la stabilisation des câbles d'actine qui constituent la « colonne vertébrale » des invadopodes (voir figure). Elle examinera également

comment la production et l'activité de ces protéines dans les cellules de cancer du sein sont modifiées par des facteurs pro-métastatiques du microenvironnement tumoral, tels que l'appauvrissement en oxygène au niveau de la tumeur primaire (hypoxie), et le changement des propriétés de la matrice extracellulaire qui accompagne fréquemment l'évolution des cancers du sein. Le potentiel clinique de ces régulateurs du cytosquelette pour traiter les cancers du sein associés à un risque métastatique élevé sera évalué par la suite. A terme, l'inactivation de ces protéines pourrait, en combinaison avec les traitements actuels, prévenir la formation de métastases. /

Processus d'invasion menant à la formation de métastases

