

LA FONDATION CANCER SOUTIEN LA RECHERCHE

# La protéine sLRIG1 et le ciblage des Récepteurs à Tyrosine Kinase dans le glioblastome

Les tumeurs du cerveau représentent environ 2 % des cancers, et leur traitement reste un défi clinique majeur. Les options thérapeutiques sont limitées, tant par la complexité biologique des cellules cancéreuses que par la sophistication du système nerveux humain. Parmi ces tumeurs cérébrales, le **glioblastome** représente la forme la plus fréquente et la plus agressive, et ne peut pas être soigné effectivement avec les traitements actuels (figure 1). Si les dernières années ont vu l'essor de nombreuses avancées significatives dans la caractérisation biologique et moléculaire du glioblastome, la **nécessité d'établir de nouvelles approches thérapeutiques** reste donc intensément prononcée.



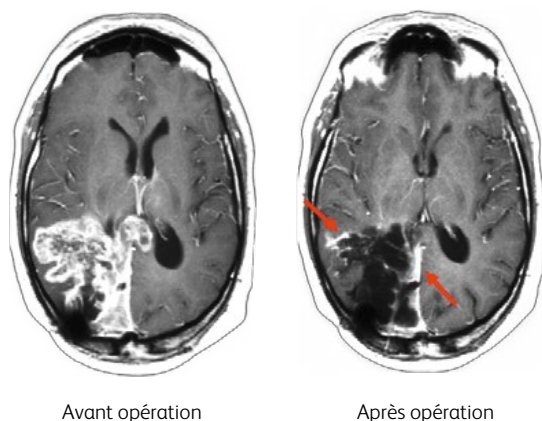
## BIOGRAPHIE

**NOM** : Simone Niclou  
**DATE DE NAISSANCE** : 04/03/1965  
**NATIONALITÉ** : luxembourgeoise  
**TITRE** : Dr (PhD), Professeur  
**ETUDES** :  
Doctorat en Sciences Biologiques, Université de Bâle, Suisse  
**EMPLOI** :  
Directrice du Département d'Oncologie et Responsable du Laboratoire NORLUX de Neuro-Oncologie, *Luxembourg Institute of Health*, Luxembourg



## BIOGRAPHIE

**NOM** : Virginie Neirinckx  
**DATE DE NAISSANCE** : 11/05/1989  
**NATIONALITÉ** : belge  
**TITRE** : Dr (PhD)  
**ETUDES** :  
Doctorat en Sciences Biomédicales, l'Université de Liège, Belgique  
**EMPLOI** :  
Chercheuse postdoctorale au Laboratoire NORLUX de Neuro-Oncologie, *Luxembourg Institute of Health*, Luxembourg



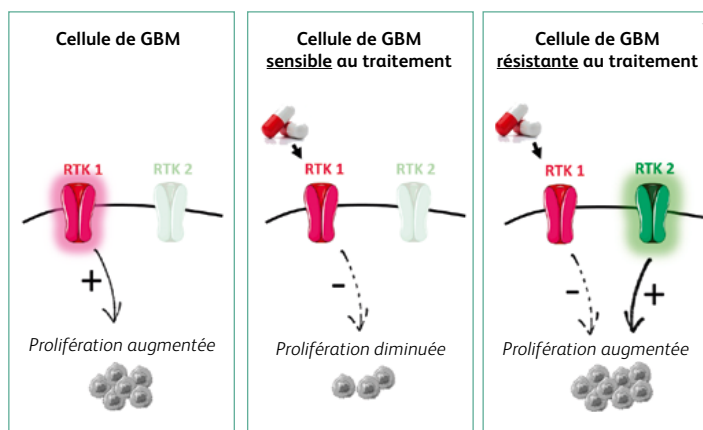
**Figure 1.** Imagerie par résonance magnétique du cerveau d'un patient atteint de glioblastome. Après opération (et radio- et chimiothérapie), on peut distinguer une récurrence, générée par les cellules tumorales ayant échappé au traitement. (images fournies par le Centre Hospitalier de Luxembourg).

Un grand nombre de molécules thérapeutiques ont été étudiées en phase de développement préclinique, mais la grande majorité de celles-ci se sont révélées inefficaces lors de leur validation chez le patient. Ceci s'explique en partie par le fait que les cellules de glioblastome ne restent pas confinées à un seul endroit, mais se disséminent et **envahissent différentes régions du cerveau**, ce qui les rend très difficiles à localiser et à cibler via les traitements classiques. D'autre part, une fois ciblées par un traitement, les cellules de glioblastome sont capables de s'adapter et d'établir de nouveaux mécanismes de survie pour faire face et devenir **résistantes** à ce traitement. Ainsi, malgré l'application des thérapies classiques, les récurrences tumorales sont systématiques.

C'est dans ce contexte que s'inscrivent les recherches effectuées au sein du Laboratoire NORLUX de Neuro-Oncologie, au sein du *Luxembourg Institute of Health* (LIH). Parmi différentes pistes explorées, le projet de recherche *Pan-RTK targeting* s'intéresse au ciblage des **récepteurs à tyrosine kinase (RTKs)**, qui sont des molécules très importantes pour le fonctionnement des cellules de glioblastome. Ce projet a été initié il y a quelques années au sein du laboratoire, en collaboration avec l'Université d'Umeå, en Suède.

Les récepteurs à tyrosine kinase sont connus pour jouer un rôle majeur dans la multiplication des cellules cancéreuses, et furent étudiés depuis de longues années. Alors que des molécules ciblant ces récepteurs sont déjà intégrées dans le traitement standard des cancers du sein ou du poumon, leur application chez les patients atteints de glioblastome n'a pas encore abouti. En effet, ces molécules thérapeutiques pénètrent difficilement le cerveau et donc n'atteignent pas la tumeur, peuvent provoquer des effets secondaires et induisent quasi-systématiquement un phénomène de résistance.

Le ciblage des récepteurs à tyrosine kinase est d'autant plus complexe que ces récepteurs n'agissent jamais seuls. En effet, plusieurs récepteurs peuvent opérer de concert ou de manière opposée. D'autre part, lorsqu'un récepteur est ciblé par un inhibiteur, un autre jusqu'ici inactif peut s'activer pour pallier à l'activité diminuée du premier (figure 2). Ces interactions entre différents récepteurs à tyrosine kinase compliquent fortement l'établissement de thérapies ciblées pour limiter l'activité de ces récepteurs.

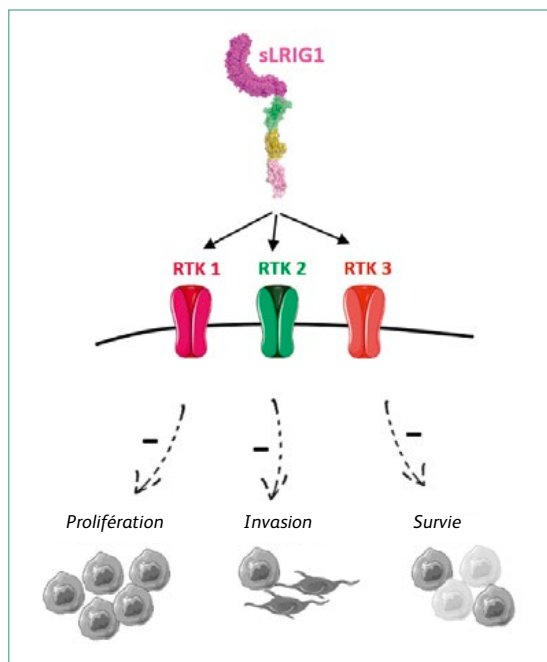


**Figure 2.** Lorsqu'un traitement est appliqué pour cibler un récepteur actif (rose) dans une cellule de glioblastome (GBM), celle-ci est capable de s'adapter et d'activer un autre récepteur (vert) pour prendre le relais et maintenir l'activité cellulaire (RTK: récepteur à tyrosine kinase).

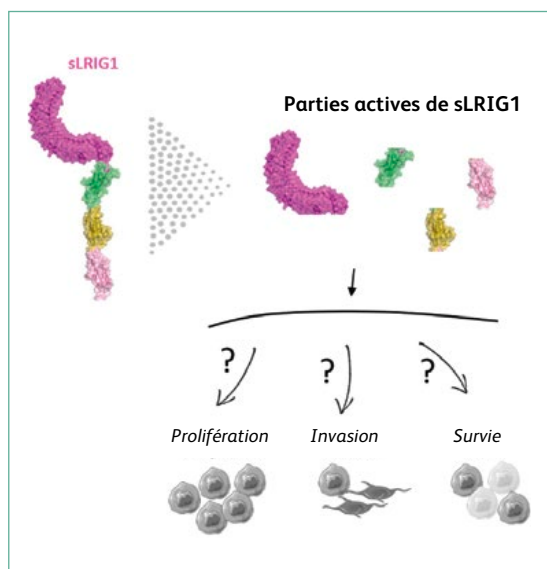
Dans ce projet, nous nous sommes d'abord focalisés sur la molécule **sLRIG1** (*soluble Leucine-rich repeats and immunoglobulin-like domains 1*), déjà démontrée comme un puissant bloqueur des récepteurs tyrosine kinase. Nos premiers travaux, publiés en 2013, ont montré que l'application de sLRIG1 dans un modèle murin de glioblastome permet de réduire fortement la croissance de la tumeur (*Johansson et al. 2013, Neuro-Oncology*). Les résultats obtenus par la suite ont apporté la preuve que la protéine sLRIG1 ne cible pas un récepteur de manière isolée, mais **permet de limiter l'activité de plusieurs récepteurs tyrosine kinase à la fois**. C'est la première fois que cette **activité « multi-cible » de sLRIG1** est suggérée, ce qui est d'une importance significative dans le cadre de résistance thérapeutique (figure 3).

Grâce au financement octroyé par la Fondation Cancer, la suite de ce projet permettra d'approfondir les connaissances au sujet de sLRIG1 et de son mécanisme d'action, dans le but ultime de générer une molécule thérapeutique dérivée de sLRIG1 qui puisse être testée et appliquée chez le patient, dans un contexte clinique. Il sera essentiel de définir précisément quelle partie de la protéine est responsable pour son activité, afin de réduire la taille de la molécule et de mieux contrôler son activité (figure 4).

L'exploration du potentiel thérapeutique de sLRIG1 aura un impact important sur la communauté scientifique, particulièrement dans le domaine du cancer et des récepteurs à tyrosine kinase. Nous espérons que l'activité « multi-cible » de sLRIG1 permettra d'apporter une amélioration au traitement des patients atteints de glioblastome. ●



**Figure 3.** L'activité « multi-cible » de sLRIG1 responsable de l'inhibition de plusieurs récepteurs RTK est liée à une diminution de la prolifération, de l'invasion et de la survie des cellules de glioblastome.



**Figure 4.** Projet d'élucidation du résidu minimal actif de sLRIG1 et validation de son activité dans des cellules de glioblastome.



## 3 questions à la chercheuse Virginie Neirinckx (PhD), du LIH

# 3

# 1

### Pourquoi est-il encore si compliqué, en 2019, de traiter ce cancer ?

Il est compliqué de supprimer un glioblastome chez un patient de manière complète. C'est un cancer complexe et très vicieux. Les cellules de glioblastome se multiplient et se disséminent à travers le cerveau ce qui les rend difficiles à localiser et à extraire malgré les avancées techniques dans le domaine de la neurochirurgie. De plus les cellules de glioblastome sont capables de résister aux chimiothérapies et donc à l'heure actuelle de nouveaux traitements plus efficaces sont nécessaires.

# 2

### Quelle découverte avez-vous faite dans le cadre de votre projet de recherche au sein du laboratoire Norlux ?

Nous avons identifié une molécule capable de ralentir et de freiner la croissance du glioblastome et nous avons prouvé son effet anti-tumoral dans plusieurs modèles expérimentaux au laboratoire. Maintenant nous essayons de comprendre comment et par quels mécanismes cette molécule fonctionne.

### Comment cette découverte pourrait-elle permettre d'améliorer le traitement des patients ?

La molécule que nous avons identifiée est capable non seulement de supprimer la multiplication de cellules de glioblastome mais aussi de réduire leur invasion à travers le cerveau et d'empêcher le développement d'une résistance thérapeutique. Et donc cette molécule agit sur différents aspects qui sont tous globalement liés à la croissance tumorale. Et c'est intéressant dans un cadre thérapeutique pour pouvoir exploiter l'effet anti-tumoral au maximum.



Photo (de g. à d.) :  
Lucienne Thommes – directrice de la Fondation Cancer,  
Dr Virginie Neirinckx, Dr Ulf Nehrbaß – directeur du LIH,  
Dr Simone Niclou, directrice du département d'oncologie au  
LIH et Dr Carlo Bock – président de la Fondation Cancer.