



## RESULTATS

### Appel à Projets « Jocelyne Bailleul »

2017

## Financement de 2 programmes de recherche sur le cancer du pancréas

Nous avons reçu 12 dossiers.

Les deux lauréats sont Mr BERNARD David et Mme DABERNAT Sandrine

#### Dr. Bernard : **Sénescence et Cancer du Pancréas**

Les adénocarcinomes du pancréas (PDAC) font partie des tumeurs les plus agressives et il n'existe pas de thérapies efficaces à ce jour. Pour une minorité de patients, les PDAC peuvent être enlevées par chirurgie mais il y a souvent une rechute. Ainsi les chimiothérapies, rarement efficaces bien que fréquemment toxiques, restent l'unique alternative après une rechute ou si les tumeurs ne sont pas opérables. La sénescence des cellules « normales » permet, en bloquant la prolifération, de prévenir la formation de tumeur. Il est maintenant admis que les cellules tumorales peuvent aussi entrer en sénescence en réponse à différents stress et notamment les chimiothérapies. Comme une propriété des cellules sénescents est la résistance à la mort, il est possible que l'entrée en sénescence des cellules tumorales protège ces cellules de la mort qui devrait être induite par les chimiothérapies, permettant ensuite à ces cellules de re-proliférer et ainsi d'échapper aux chimiothérapies. Récemment, des stratégies pour induire la mort des cellules sénescents normales ont été décrites et nos résultats montrent, in vitro, que l'utilisation d'une molécule induisant la mort des cellules sénescents normales, induit aussi la mort des cellules sénescents tumorales pancréatiques, normalement résistantes aux chimiothérapies, et ainsi améliore significativement la sensibilité aux chimiothérapies des cellules dérivées de PDAC. De plus l'élimination des cellules sénescents normales, suite à une chimiothérapie, pourrait diminuer les effets secondaires des chimiothérapies. Dans le cadre de ce projet, nous proposons de confirmer dans des modèles précliniques que l'élimination des cellules sénescents améliore l'efficacité des chimiothérapies tout en diminuant leurs effets secondaires. Les résultats obtenus pourraient

ensuite permettre d'envisager un transfert vers une utilisation clinique de cette stratégie que nous aurons validée dans des modèles précliniques.

**Dr. Dabernat : Identification de marqueurs pronostiques associés à la mortalité précoce des patients atteints de PDAC résécables par une approche protéomique**

La chirurgie est la seule option thérapeutique « curative » du cancer du pancréas, permettant d'augmenter sensiblement la survie globale. Cependant, même dans la population de patients présentant des tumeurs résécables, il existe une disparité pronostique imprévisible qui fait qu'environ 30% des patients opérés meurent dans l'année qui suit l'opération, alors que d'autres survivent plus de 5 ans. L'identification préopératoire des patients atteints de PDAC résécable qui présentent un risque élevé de mortalité précoce a une forte valeur clinique dans les décisions thérapeutiques. Ainsi, disposer de nouveaux marqueurs associés à la mortalité précoce postopératoire pourrait aider à identifier les patients à haut risque et améliorer leur prise en charge. Le présent projet propose d'identifier des protéines différentiellement exprimées dans des tumeurs réséquées de bon pronostic versus des tumeurs réséquées de mauvais pronostic. Pour cela, une microdissection laser couplée à une identification/quantification des protéines par chromatographie liquide et spectrométrie de masse (LC-MS/MS) permettra de comparer le protéome de couples tissu sain/tissu lésionnel pour chaque patient pour dégager des protéines dont la sur- ou sous-expression est systématique dans les tumeurs de bon ou de mauvais pronostic. Une étude préliminaire a permis d'identifier une protéine dont les informations issues de banques de données tumorales et de la littérature, suggèrent qu'elle est une excellente candidate comme marqueur pronostique de la mortalité postopératoire des patients PDAC opérés. Ce projet devrait confirmer l'implication de cette protéine dans le pronostic du PDAC résécable et permettre d'identifier plusieurs autres protéines candidates, susceptible de constituer une signature protéomique valable pour tous les patients. Un tel outil pronostique pourrait être facilement mis en place en routine dans un laboratoire de biologie médicale et pourrait ouvrir la possibilité de prise en charge personnalisée.