

RESULTAT APPEL A PROJET "TRANSFERT DE TECHNOLOGIE 2016-2017"

Victoire Gouirand, [CRCM, Marseille](#)

L'adénocarcinome canalaire pancréatique (ADKP) demeure un cancer agressif et résistant aux traitements actuels. Cette agressivité est principalement due à la morphologie de la tumeur. Celle-ci est entourée par un micro-environnement dense qui constitue un véritable bouclier fibrotique autour des cellules tumorales. Ces cellules se retrouvent alors totalement isolées et éloignées des vaisseaux sanguins. Elles sont soumises à un stress hypoxique et à une privation en nutriments et elles doivent adapter leur métabolisme à ce nouvel environnement pour proliférer.

Préalablement, nous avons mis en évidence, en comparant des pancréas sains à des pancréas issus de souris développant spontanément un ADKP à différentes étapes de la carcinogénèse, les changements métaboliques mis en place par la tumeur au cours de son développement. Nous avons démontré une activation progressive dans les cellules tumorales du métabolisme de dégradation de la leucine, un acide aminé essentiel, au cours de la progression au détriment d'autres voies métaboliques des acides aminés. La leucine permet lors de sa dégradation, la production de corps cétoniques, impliqués à la fois dans la production d'énergie et dans la résistance au stress oxydatif. Ces corps cétoniques peuvent aussi être issus de la dégradation des acides gras par le foie. Nos études montrent que les transporteurs de ces corps cétoniques, ainsi que, les enzymes nécessaires à leur dégradation sont à la fois présents dans le foie et dans les cellules tumorales pancréatiques. Ainsi les cellules tumorales sont aptes à capter et utiliser les corps cétoniques que nous avons montré comme ayant un effet bénéfique sur la survie des cellules tumorales pancréatiques. De plus, leur présence dans le foie suggère un aspect intéressant du rôle de ces corps cétoniques : favoriser la survie des cellules tumorales dans les niches métastatiques hépatiques.

Le projet proposé ici sera réalisé au Massachusetts Institute of Technology à Boston, USA. Il vise à définir le futur précis de la leucine mais aussi des corps cétoniques une fois à l'intérieur de la cellule tumorale. En parallèle, nous réaliserons une inhibition de la synthèse des corps cétoniques via la dégradation de la leucine mais aussi de leur utilisation afin de réduire les capacités oncogéniques des cellules tumorales.

Dr. Ilaria Cascone, [Laboratoire CRRET](#), Université Paris-Est

Le cancer du pancréas représente actuellement la quatrième cause de décès par cancer dans les sociétés occidentales. Les travaux de recherche conduits en cancérologie par Ilaria Cascone et l'équipe « facteur de croissance et angiogénèse » du laboratoire CRRET à l'Université Paris Est (UPEC) ont conduit à l'obtention de résultats précliniques montrant que la nucléoline (une protéine présente dans les noyaux des cellules quiescentes et à la surface des cellules tumorales) représente un outil thérapeutique efficace contre le cancer du pancréas. Des tests de thérapies ont été menés avec un antagoniste de la nucléoline nommé N6L, molécule brevetée (UPEC, CNRS) par l'équipe de recherche. Le projet financé par l'AFRCP s'inscrit dans le programme de recherche «THERANUC» financé par l'ANR qui vise l'application de la thérapie ciblée anti-nucléoline dans le domaine clinique, pour le traitement des patients atteints par le cancer du pancréas. Le but du programme est de financer le déplacement d'Ilaria Cascone pour développer une expertise de culture et de traitement à partir de biopsies et transférer cette technique dans le laboratoire français d'accueil. Les tumeurs, une fois prélevées, seront ensuite cultivées au laboratoire et utilisées pour, d'une part, mettre au point un protocole préclinique de traitement avec le

N6L en combinaison avec les traitements standard, et, d'autre part, pour étudier les mécanismes biologiques de la thérapie ciblée anti-nucléoline dans des modèles de tumeurs humaines.

Alison VANLAEYS, [Université Amiens Picardie Jules Verne](#), Amiens

Le cancer du pancréas constitue un problème majeur de santé publique. Les projections montrent que ce cancer sera la 2ème cause de décès par cancer en 2030. Ce cancer, particulièrement redoutable, présente une survie médiane à 5 ans inférieure à 5%. Ce faible taux de survie démontre l'importance d'une meilleure compréhension des mécanismes cellulaires et moléculaires des phénotypes métastatique et chimio-résistant ainsi que du développement de nouveaux outils thérapeutiques et/ou des biomarqueurs pronostiques. La protéine TRPM7 est un canal ionique présent dans la membrane plasmique des cellules cancéreuses pancréatiques. Nos résultats montrent que TRPM7 est un acteur important dans le développement des métastases notamment dans la capacité des cellules à envahir leur environnement proche. Le canal TRPM7 est détecté en très grande quantité dans les tissus pancréatiques des patients atteints de cancer du pancréas. Cette forte détection est inversement associée à la survie des patients. Bien que ce canal régule l'invasion des cellules cancéreuses pancréatiques, nous ne savons pas encore quelle partie de la protéine est impliquée dans ce mécanisme. Le but de ce projet est de développer la technique CRISPR/Cas9 qui permet de modifier le génome d'une cellule vivante pour y introduire des mutations. Ainsi nous pourrions déterminer quelle partie de la protéine TRPM7 est impliquée dans l'invasion de cellules cancéreuses pancréatiques. L'application de cette technique sera ensuite étendue à d'autres canaux ioniques dont le rôle est avéré dans le cancer du pancréas.