

COMMUNIQUE DE PRESSE

7 septembre 2011

Cancers du sein Découverte d'un marqueur du risque de métastases pulmonaires

Le taux d'expression du gène Kindlin-1 indique si les femmes atteintes de cancers du sein présentent un risque de développer des métastases pulmonaires. C'est la découverte que vient de publier l'équipe de Rosette Lidereau¹ dans *Journal of National Cancer Institut* du 7 septembre 2011. En plus de ses qualités diagnostiques, Kindlin-1 possède bon nombre de caractéristiques pour devenir une cible thérapeutique. Il régule en effet l'une des voies de signalisation – la voie du facteur de croissance TGF β – dérégulée dans les cellules tumorales. En agissant sur Kindlin-1, les chercheurs espèrent pouvoir bloquer la prolifération des cellules tumorales et ainsi contenir le pouvoir agressif des tumeurs à fort risque de dissémination pulmonaire.

L'un des défis majeurs de la cancérologie est aujourd'hui d'anticiper puis de traiter les métastases chez les patients. Tant que la tumeur est localisée, les traitements par chirurgie et radiothérapie permettent de l'éliminer. En revanche quand la tumeur a commencé à disséminer, et surtout à former des métastases, la prise en charge devient beaucoup plus lourde et complexe.

Avant que des métastases apparaissent, les cellules tumorales ayant quitté la tumeur initiale doivent parcourir un long chemin et franchir de nombreuses étapes : invasion des tissus proches de la tumeur, utilisation d'une voie de circulation (sanguine ou lymphatique), survie en dehors du site tumoral initial, et enfin développement dans un nouvel organe. Selon la nature de la tumeur initiale, les cellules tumorales iront préférentiellement s'installer dans des sites spécifiques : os, cerveau, poumon...

Pour franchir chacune de ces étapes, les cellules tumorales se modifient au niveau moléculaire et acquièrent de nouvelles propriétés, d'où l'idée d'identifier des caractéristiques liées à cette transformation.

Dans ses précédents travaux, l'équipe de Rosette Lidereau (Inserm 735, laboratoire d'Oncogénétique de l'Institut Curie (Saint-Cloud)) avait identifié une signature composée de 6 gènes, caractéristique des cancers du sein ayant une forte propension à former des métastases dans les poumons. Parmi ces gènes, pourquoi kindlin-1 est-il devenu l'objet de toutes leurs attentions ? « *Tout simplement parce qu'il existe un lien réel entre l'expression du gène Kindlin-1 et le développement de métastases pulmonaires chez les patientes atteintes de cancers du sein* » explique Keltouma Driouch qui pilote cette étude.

Kindlin-1 pourrait donc servir de marqueur pour identifier les femmes atteintes de cancers du sein et présentant un risque de développer des métastases pulmonaires.

Mais les potentialités de cette découverte ne s'arrêtent pas là. « *En éteignant ce gène dans des modèles animaux, nous avons pu bloquer la croissance tumorale et le développement des métastases pulmonaires* » ajoute la chercheuse. L'équipe s'est alors penchée sur ses effets au niveau cellulaire. La modification de l'expression de kindlin-1 perturbe la motilité des cellules et donc leur capacité invasive. « *Tout laisse à penser que Kindlin-1 est à la croisée des chemins de plusieurs voies de signalisation et notamment celle régulant le facteur de croissance TGF β , participant à la transformation tumorale et à son développement* » ajoute-t-elle.

¹ Inserm 735, laboratoire d'Oncogénétique de l'Institut Curie (Saint-Cloud)

Contacts presse

Dans les cellules normales, le facteur de croissance TGF- β peut arrêter le cycle cellulaire, stopper la prolifération et induire la mort de la cellule, si celle-ci représente un danger pour ses consœurs ou l'organisme. Dans les cellules tumorales, les dysfonctionnements de la voie de signalisation font que le facteur TGF- β ne contrôle plus la cellule.

Kindlin-1, en tant que régulateur de la voie de signalisation TGF β , représente une cible possible pour rétablir son fonctionnement et ainsi bloquer la prolifération des cellules. Au-delà de son rôle diagnostique pour les métastases pulmonaires chez les patients atteints de cancer du sein, **Kindlin-1 ouvre une piste potentielle vers une nouvelle thérapie ciblée.**

Les traitements « anti-signalisation »

Ces dernières années, le traitement des cancers a connu une évolution majeure avec l'arrivée des traitements dits ciblés. Ils agissent en bloquant l'une des voies de signalisation que les cellules tumorales utilisent pour s'implanter durablement dans les tissus. Ces voies de signalisation commandent la prolifération des cellules, leur mort... à savoir des caractéristiques dérégulées dans les cellules tumorales.

Il en existe plusieurs, qui sont toutes autant de cibles potentielles pour de futurs traitements. Les premiers traitements "anti-signalisation" ont déjà vu le jour. On peut citer par exemple Herceptin®, Imatinib®, et leur liste augmente rapidement. Ciblant préférentiellement les cellules tumorales, ces traitements sont souvent mieux tolérés que la chimiothérapie conventionnelle. C'est en complétant les connaissances sur la cellule tumorale et ses dérèglements que de nouvelles thérapies ciblées pourront à l'avenir être mises au point.

Inserm Transfert a déposé une demande de brevet sur ces travaux en copropriété avec l'Institut Curie.

Référence

“Role of the focal adhesion protein Kindlin-1 in breast cancer growth and lung metastasis”

Soraya Sin¹, Florian Bonin¹, Valérie Petit², Didier Meseure³, François Lallemand¹, Ivan Bièche¹, Akeila Bellahcène⁴, Vincent Castronovo⁴, Olivier de Wever⁵, Christian Gespach⁶, Rosette Lidereau¹, Keltouma Driouch¹

¹ INSERM U735, Laboratoire d'Oncogénétique, Institut Curie/Hôpital René Huguenin, Saint-Cloud, ²UMR 144, CNRS-Institut Curie, Paris, ³Laboratoire d'Anatomopathologie, Institut Curie/ Hôpital René Huguenin, Saint-Cloud, ⁴Metastasis Research Laboratory, GIGA-Cancer, University of Liège, Liège, Belgique. ⁵Laboratory of Experimental Cancer Research, Department of Radiotherapy and Experimental Cancer Research, Ghent University Hospital, Ghent, Belgique. ⁶INSERM UMR_S938, Centre de Recherche Saint-Antoine, Paris.

JNCI, Vol 103, issue 17, p.1-15, 7 septembre 7 2011.

Leader dans la prise en charge des cancers du sein, avec près de 6 500 nouvelles patientes chaque année, l'Institut Curie dispose des atouts indispensables pour combattre ce problème de santé publique majeur : recherches de pointe, essais cliniques, soins innovants, prise en charge individualisée et accompagnement à toutes les étapes.

Chercheurs et médecins travaillent chaque jour ensemble pour faire progresser les connaissances, améliorer la précision du diagnostic et proposer des traitements plus ciblés, moins toxiques et donc mieux tolérés.

L'Institut Curie mène pour cela plus de 30 programmes de recherche innovants sur les cancers du sein. Les équipes de l'Institut Curie s'attaquent à tous les aspects de la pathologie mammaire, en incluant les multiples points de vue : génétique, épigénétique, épidémiologique, diagnostique, pronostique, thérapeutique...

Contacts presse