

# TRAFIC INTRACELLULAIRE : JOURNÉE NOIRE POUR LES CELLULES CANCÉREUSES

Votre projet de recherche s'intéresse aux mécanismes responsables de la résistance aux chimiothérapies dans le cancer de l'ovaire. Pour quelles raisons avez-vous choisi de vous intéresser à ce type de cancer ?

Il faut savoir que le cancer de l'ovaire est la quatrième cause de décès par cancer chez la femme. Ce chiffre alarmant s'explique en partie par le fait que ce cancer se développe silencieusement et ne présente des symptômes qu'une fois qu'il s'est propagé. **Trois cancers de l'ovaire sur quatre sont qualifiés de haut grade séreux (HGS)** et sont généralement diagnostiqués dans des stades avancés de la maladie. Les cancers HGS sont de très mauvais pronostic car on estime que l'espérance de vie à 5 ans est inférieure à 40%. **À ce jour, il n'existe pas de traitements efficaces adaptés aux cancers HGS.** La seule option thérapeutique est une chimiothérapie combinant deux agents, le carboplatine et le Taxol, associés à une chirurgie. Malgré de très bons résultats en début de traitement, **les cancers HGS deviennent rapidement résistants aux chimiothérapies** ce qui aboutit à une récurrence du cancer, souvent fatale pour la patiente. Le développement de la résistance au traitement représente l'obstacle majeur à la chimiothérapie. Il est donc urgent aujourd'hui de comprendre **pourquoi les tumeurs de l'ovaire HGS résistent à la chimiothérapie.**

**Vous étudiez l'impact des microtubules et des MAP dans le cancer de l'ovaire. Pouvez-vous nous présenter les MAP en quelques mots ? Quelle est l'approche innovante de votre projet ?**

L'une des chimios utilisées contre le cancer de l'ovaire HGS, le Taxol, se fixe au **squelette des cellules que l'on appelle les microtubules**, elle le fige et provoque ainsi la mort de la cellule cancéreuse. Les microtubules, qui pourraient être assimilés au réseau autoroutier cellulaire, assurent l'architecture

**En ciblant le réseau de microtubules (filaments parcourant la cellule) une équipe de Gustave Roussy s'improvise agent de la circulation intracellulaire afin de contrôler la destinée des cellules cancéreuses de l'ovaire. Pour cela, elle tente de comprendre l'implication des microtubules et des protéines qui leurs sont associées, les MAP, dans la résistance aux chimiothérapies.**

de la cellule et permettent, entre autre, le transport et les échanges de protéines entre les différentes zones de la cellule (compartiments intracellulaires). **Ces échanges sont régulés par des protéines étroitement associées aux microtubules (les MAP).** Certaines MAP sont chargées d'organiser l'assemblage du réseau routier, tandis que d'autres contrôlent les excès de vitesse. D'autres encore, qui comportent un moteur moléculaire, vont de manière similaire à des fourgons de livraison circuler le long des microtubules pour assurer le transport de marchandises ou de passagers d'un point à l'autre de la cellule. Ces MAP motrices pourraient à l'échelle d'une ville être comparées à des bus assurant la liaison entre le centre-ville et la banlieue. Notre hypothèse de travail est que **les tumeurs HGS deviennent résistantes au Taxol parce qu'une ou plusieurs MAP n'assurent plus correctement leur fonction.** On peut facilement concevoir que si le réseau « routier » intracellulaire est perturbé ou endommagé, il n'accrochera plus aussi bien le Taxol.

Au labo, nous cherchons à **identifier les MAP qui sont impliquées dans la résistance des cancers de l'ovaire HGS** aux chimiothérapies. L'objectif final étant de prendre le contrôle de ces MAP pour pousser les cellules cancéreuses au suicide (apoptose).

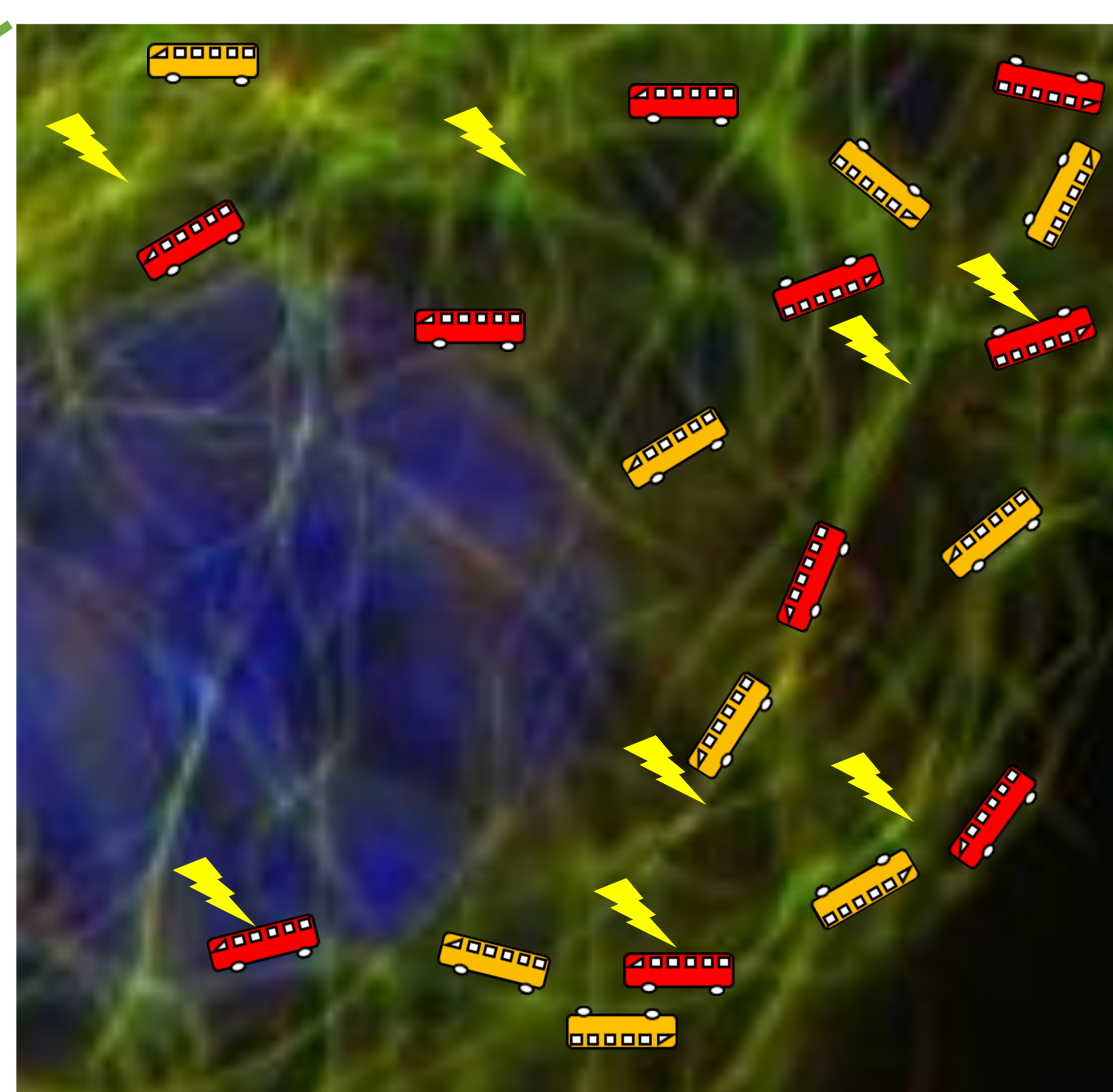
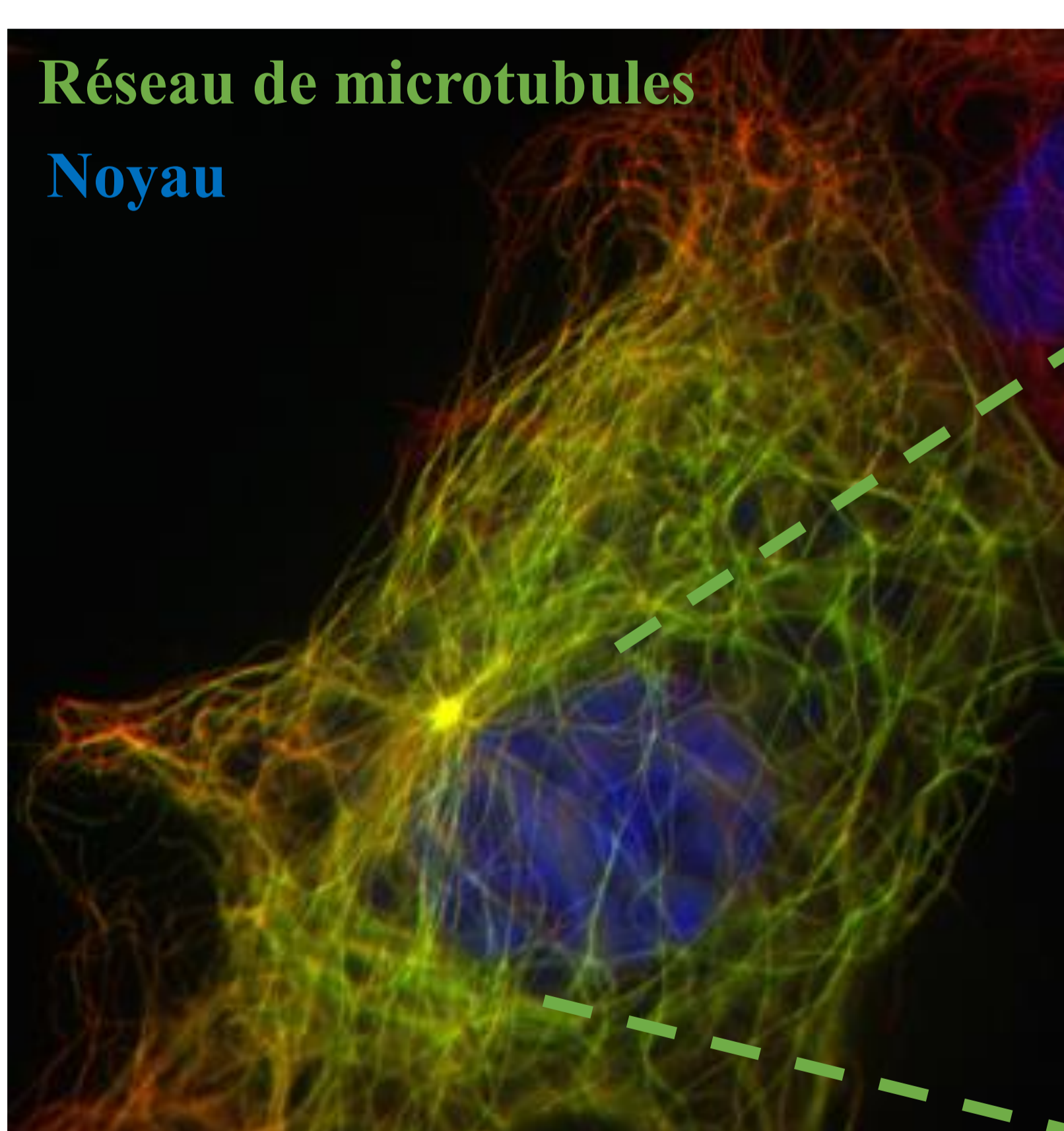
Pour cela nous travaillons sur des centaines de cancers ovariens issus de patientes qui

sont sensibles ou non au Taxol. L'originalité de notre approche est que **nous développons des cultures de cellules cancéreuses humaines en 3 dimensions.** L'intérêt de ce modèle 3D est qu'il mime l'architecture des nodules cancéreux. De ce fait, il permet de maintenir une organisation du réseau des microtubules plus proche de la réalité et donc de mieux appréhender les effets du Taxol.

Ainsi, en manipulant ces MAP, nous pourrions améliorer la réponse à la chimiothérapie et **proposer aux patientes des traitements plus efficaces et personnalisés** afin de contourner la résistance.

**Avant de vous quitter, quel message aimeriez-vous faire passer afin de faire avancer la lutte contre le cancer ?**

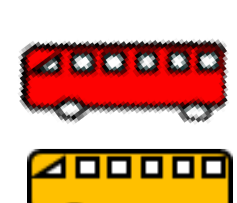
Ce travail est le fruit d'une **étroite collaboration entre les chercheurs, les médecins et les patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire**, qui nous aident en donnant des prélèvements pour la recherche. C'est en multipliant les rencontres chercheurs/donateurs, en récoltant des fonds et en valorisant les travaux effectués tous les jours dans nos laboratoires que nous parviendrons à atteindre l'objectif qui nous tient à cœur, faire reculer le cancer de l'ovaire.



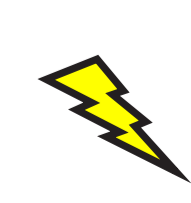
**Le Taxol cible le réseau de microtubules de la cellule cancéreuse**

La cellule est parcourue par de nombreux filaments de microtubules sur lesquels se trouvent les MAP (protéines associées aux microtubules). Le Taxol, utilisé comme chimiothérapie des cancers de l'ovaire, se fixe aux microtubules qu'il fige pour provoquer la mort des cellules. Des altérations des MAP pourraient être impliquées dans la résistance des cancers de l'ovaire aux chimiothérapies.

— Microtubule



Protéines associées aux microtubules (MAP)



Taxol