

# Modélisation et interrogation du micro-environnement de métastases cérébrales du cancer du poumon non à petites cellules

Résumé de projet MD-PhD – septembre 2021

*Étudiant MD-PhD : Benoît Duc*

*Directrice de thèse : Prof. Johanna Joyce*

*Ludwig Institute for Cancer Research, Université de Lausanne*

Au niveau mondial, le cancer du poumon, y compris le type le plus commun, à savoir le cancer du poumon non à petites cellules, constitue la principale cause de décès lié au cancer. La métastase, caractérisée par une propagation des cellules cancéreuses vers un nouvel organe qu'elles colonisent, représente le stade final de la progression du cancer du poumon. 20-40% des patients atteints d'un cancer du poumon développent une métastase cérébrale au cours de leur maladie. Il est donc impératif de développer de nouvelles thérapies pour le traitement de métastases cérébrales du cancer du poumon ; premièrement parce que plus de 50% des patients meurent dans l'année qui suit le diagnostic, et deuxièmement parce que ces métastases provoquent la mort de patients chez qui la maladie dans les poumons et d'autres sites de métastase est sous contrôle. Cependant, le manque de modèles animaux représentant fidèlement les métastases cérébrales du cancer du poumon entrave la compréhension des mécanismes moléculaires sous-jacents. Un futur ciblage thérapeutique dépend pourtant de l'identification des vulnérabilités de ces mécanismes.

Dans ce projet, nous profiterons de nos collaborations avec des pathologistes, chirurgiens et scientifiques travaillant au Swiss Cancer Center Léman et à l'étranger pour identifier de nouvelles combinaisons thérapeutiques ciblant les cellules non cancéreuses dans les tumeurs (donc le micro-environnement tumoral), y compris les cellules immunitaires. Nous développerons un modèle murin de cancer du poumon unique en son genre, qui récapitulera toutes les phases de la métastase cérébrale de ce type de cancer. Étant donné que ces souris présenteront un système immunitaire intact (ce qui n'est pas le cas dans beaucoup de modèles disponibles actuellement), nous serons en état de déterminer comment les systèmes de défense du corps réagissent à la métastase cérébrale du cancer du poumon et d'identifier des thérapies renforçant cette réaction. Parallèlement, nous exploiterons de nouvelles technologies permettant de caractériser les interactions cellulaires qui déterminent d'une part comment les cellules non cancéreuses réagissent aux cellules cancéreuses, et d'autre part où ont lieu ces interactions au sein de la tumeur. En effectuant ces analyses sur des échantillons issus de patients et dans notre modèle animal, nous espérons identifier dans les cellules non cancéreuses des métastases cérébrales du cancer du poumon des vulnérabilités jusqu'alors inconnues, que nous pourrons ensuite cibler dans notre nouveau modèle murin. Nous avons espoir que ces recherches conduiront finalement à une gestion personnalisée des métastases cérébrales du cancer du poumon non à petites cellules, caractérisée par des traitements conçus rationnellement et ciblant des sous-types moléculaires distincts.