

# Ciblage de nouveaux réseaux moléculaires sous-tendant la récurrence et la progression du cancer de la vessie

Projet

Prof. Camilla Jandus & Prof. Grégory Verdeil

Au niveau mondial, le cancer de la vessie (CV) est un problème de santé publique considérable, tant en termes de prévalence et de mortalité que de gestion clinique et de coûts. Pour la plupart des patients, à savoir environ 70%, la maladie est détectée à la surface de la vessie, à l'état de CV non invasif sur le plan musculaire (NMIBC). Depuis de nombreuses années, ce cancer est traité par instillation de BCG et par résection de la tumeur. Ce traitement est efficace, mais la plupart des patients subissent une récurrence de la tumeur et doivent se soumettre à plusieurs cycles de traitement au fil des ans. La maladie peut également évoluer vers un CV invasif sur le plan musculaire (MIBC, 30%). Le traitement consiste alors en une chimiothérapie et une ablation de la vessie (cystectomie). Malgré ce traitement radical, la survie est faible et la moitié des patients ne survivent pas au-delà de cinq ans. Lorsque la maladie est métastatique, la survie ne dépasse pas 15 mois. Ces dernières années, l'immense succès de l'immunothérapie a également permis d'améliorer le traitement du MIBC en restaurant la capacité du système immunitaire à combattre la maladie. 20 à 30% des patients traités avec des anticorps bloquant la voie de signalisation PD-1/PD-L1 répondent au traitement, mais le taux de réussite est plus faible que pour d'autres types de cancer. Afin d'être en mesure d'améliorer la stratégie thérapeutique et de trouver de nouveaux traitements immunothérapeutiques, il est donc indispensable de comprendre pourquoi de nombreux patients ne répondent pas au traitement.

Nous projetons donc de combiner l'expertise de nos deux groupes de recherche, dans le but de déchiffrer les mécanismes moléculaires activant la récurrence et la progression du cancer. Nous effectuerons des études avec des échantillons de patients ainsi qu'avec un modèle murin génétiquement modifié (MMGM) du CV récapitulant les stades de la progression du CV humain. En vue d'essais cliniques de phase 1 et 2 visant à améliorer la survie des patients, nous investiguerons et validerons également dans ce MMGM de nouveaux axes thérapeutiques et des biomarqueurs.

Des études génétiques préliminaires effectuées sur des tissus de tumeurs primaires et récurrentes issus d'une cohorte de 12 patients atteints d'un CV ont conduit à la découverte d'une signature génétique associée à la progression et la récurrence du CV. Dans notre étude, nous concentrerons notre attention sur deux voies de signalisation appartenant à cette signature et susceptibles d'être ciblées pour améliorer le contrôle et l'élimination de la tumeur. Nous avons pu démontrer, dans une cohorte plus importante de 36 patients, que ces deux voies de signalisation sont plus prononcées dans les tumeurs récurrentes que celles non récurrentes. Cette même signature a également été détectée dans le stade progressif de notre MMGM, ce qui confirme la pertinence clinique de ce modèle. **Sur la base de ces résultats, nous formulons l'hypothèse de l'existence d'une interaction entre les cellules immunitaires et tumorales du CV, impliquant les gènes étudiés ainsi que leur régulation, et pouvant servir de cible thérapeutique.**

Par conséquent, le premier objectif de ce projet est de valider dans des échantillons de CV primaire issus de patients ainsi que dans notre modèle murin (coupes de tumeurs, tissus tumoral frais) la signature génétique de progression et récurrence au niveau protéinique. Cette étape nous permettra d'identifier les types de cellules (cellules tumorales, stromales, immunitaires (myéloïdes et lymphoïdes)) exprimant les gènes candidats.

Notre deuxième objectif est d'inactiver nos gènes cibles ou leurs ligands dans chaque type de cellule. Nous observerons *in vitro* le comportement de cellules immunitaires génétiquement modifiées humaines et murines (phénotype, sécrétion de cytokines, stade de différenciation, plasticité) ainsi que celui de cellules tumorales de CV (survie, invasion, migration, formation de colonies, transition épithélio-mésenchymale). Nous évaluerons la survie des animaux, la progression *in vivo* et la composition du micro-environnement de tumeurs établies par instillation intravésicale de cellules de CV de type sauvage ou génétiquement modifiées. Nous étudierons également la dynamique de la croissance et la propagation des tumeurs dans les souris de type sauvage et génétiquement modifiées, ainsi que la survie des animaux et la composition du micro-environnement tumoral.

Enfin, nous effectuerons des études précliniques avec des anticorps bloquants, de petites molécules ou des miARN mimétiques dans notre modèle murin de CV, afin de déterminer comment ces traitements influencent la progression tumorale et la réponse immunitaire contre la tumeur. Dans l'ensemble, nous espérons identifier de nouvelles voies de signalisation susceptibles d'être ciblées, afin d'augmenter nos connaissances à ce sujet et d'améliorer les stratégies de traitement pour les patients atteints d'un cancer de la vessie récurrent et avancé.