

# Des modèles *in vitro* avancés de métastases du cancer de la prostate pour élucider et surmonter la résistance aux ARSI

Projet

*Prof. Mark Rubin*

Dans la population masculine suisse, le cancer de la prostate est le cancer le plus fréquent et la deuxième cause de décès lié au cancer. Actuellement, le traitement standard du cancer de la prostate métastatique est basé sur une thérapie de privation androgénique et des inhibiteurs de la voie de signalisation des récepteurs aux androgènes (androgen receptor signaling inhibitors, ARSI).

L'émergence de la résistance aux ARSI représente un tournant négatif dans l'évolution du cancer de la prostate, conduisant souvent à une progression rapide du phénotype tumoral. Les mécanismes biologiques responsables du développement de la résistance aux ARSI sont complexes et mal compris. Certains résultats récents attirent l'attention sur le rôle essentiel que joue le microenvironnement tumoral de la niche métastatique dans la progression du cancer de la prostate et sa résistance à la thérapie. Cependant, les mécanismes sous-jacents n'ont jusqu'à présent été que peu étudiés.

L'objectif général de ce projet est d'élucider comment les cellules du cancer de la prostate interagissent avec les niches métastatiques et comment ces interactions contribuent à l'émergence de la résistance aux ARSI. Nous nous servirons de modèles de métastases du cancer de la prostate dérivés de patients et de cellules souches pour établir des clones *in vitro* de tumeurs résistantes aux ARSI. Nous étudierons les mécanismes de résistance moyennant un profilage génomique et transcriptomique complet de ces tumeurs. Nous validerons en outre nos résultats en analysant des biopsies métastatiques de patients atteints d'un cancer résistant aux ARSI. Les données du profilage moléculaire serviront à guider des criblages ciblés de médicaments pour le développement de nouvelles stratégies visant à prévenir ou à surmonter la résistance aux ARSI.

En résumé, l'objectif de ce projet est d'améliorer nos connaissances au sujet des mécanismes de résistance au traitement induits par la niche métastatique dans le cancer avancé de la prostate, et de repérer de nouvelles cibles thérapeutiques et des stratégies pour la gestion personnalisée du cancer de la prostate métastatique.