

Mécanismes et ciblage thérapeutique de la voie de signalisation neuronale associée au NMDAR et favorisant la pathogénèse du cancer du sein

Projet

Simge Yücel

Pour son travail de doctorat, Simge Yücel rejoint le groupe de recherche du Prof. Hanahan, dont le laboratoire est situé dans le bâtiment de recherche translationnelle sur le cancer AGORA. Elle effectuera ses travaux sous la supervision conjointe des professeurs Douglas Hanahan et Michele De Palma, ce dernier travaillant également à AGORA.

Ses travaux de recherche se concentreront sur l'élucidation des mécanismes pathogènes du cancer du sein et sur l'exploration de stratégies thérapeutiques innovantes. Elle étudiera en particulier une voie de signalisation neuronale centrée sur le récepteur NMDA (NMDAR). Le laboratoire Hanahan a démontré que cette voie est détournée par les cellules cancéreuses afin de favoriser l'invasion et la métastase, ces dernières étant les caractéristiques de la malignité responsables de la mortalité par cancer. Le rôle du NMDAR dans la pathogénèse du cancer a été découvert et décrit en 2013 (Li & Hanahan, *Cell*), puis caractérisé plus en détail en 2018 (Li, Zeng *et al.*, *Cancer Cell*), principalement dans le cancer du pancréas. En 2019, le rôle de la signalisation liée au NMDAR dans le cancer du sein métastasé au niveau du cerveau a été établi et décrit dans un article majeur de la revue *Nature* (Zeng *et al.*). Des données non publiées du laboratoire du Prof. Hanahan suggèrent que le NMDAR peut également être détourné dans certaines tumeurs primaires du sein et dans les métastases vers d'autres sites. Simge Yücel se servira de modèles murins du cancer du sein et de l'analyse de biopsies de cancers du sein humains pour poursuivre les axes de recherche suivants :

1. Quels sont les effets d'une ablation génétique conditionnelle et spécifique aux cellules cancéreuses de la sous-unité de signalisation clé du NMDAR (GluN2B) sur le développement et la progression létale de tumeurs invasives primaires et métastatiques du poumon dans le modèle murin MMTV-PyMT du cancer du sein ? (La publication de 2013 dans la revue *Cell* prouve que le NMDAR est activé dans ce modèle.) D'autres modèles, dont le modèle transgénique du cancer du sein triple négatif C3Tag, pourront également être utilisés. Il est prévu d'évaluer non seulement l'invasion et la métastase, mais aussi les effets sur le micro-environnement tumoral, en faisant usage d'une panoplie de technologies '-omiques' histopathologiques, cellulaires et moléculaires sophistiquées, y compris le séquençage d'ARN monocellulaire.
2. Dans le même ordre d'idées, Simge Yücel évaluera les effets d'une délétion conditionnelle et spécifique au cancer d'effecteurs du NMDAR situés en aval (décrits dans l'étude publiée en 2018 dans *Cancer Cell*), notamment le facteur de transcription HSF1 et le régulateur de la traduction FMRP. Elle utilisera des lignées cellulaires modifiées de cancer du sein, soit en culture, soit en tant que tumeurs transplantées, dans le but d'étudier plus en détail ces effecteurs et d'identifier les gènes clés parmi les innombrables gènes régulés par chacun d'entre eux.

3. Elle travaillera avec des collaborateurs à Lund, en Suède, et à Berne pour évaluer les microarrays tissulaires de cancer du sein quant à l'expression de composantes de la voie de signalisation du NMDAR, et tout particulièrement l'activité diagnostique de signalisation, telle que révélée par l'immunomarquage de la sous-unité GluN2B phosphorylée. Elle cherchera des corrélations avec les sous-types histologiques et moléculaires du cancer du sein humain, ainsi que des facteurs liés à un mauvais pronostic de survie. Elle étudiera tant les tumeurs primaires du sein que les métastases dans d'autres organes tels que le poumon, le foie et les os. Elle formulera des hypothèses qu'elle mettra à l'épreuve dans les modèles murins de cancer du sein appropriés.
4. Simge Yücel explorera des stratégies de ciblage thérapeutique guidées par les mécanismes. Le but est d'entraver l'invasion et les métastases en inhibant pharmacologiquement soit la signalisation du NMDAR, soit les effecteurs en aval génétiquement validés et faisant partie de son programme d'accroissement de la malignité. Elle testera des combinaisons rationnelles avec des médicaments perturbant d'autres voies clés de progression des tumeurs, ou modulant le système immunitaire de manière à augmenter l'efficacité de l'immunothérapie.

Ces axes de recherche sont susceptibles de révéler de nouvelles opportunités, qui seront ensuite intégrées dans la recherche.

Références

- Li, L., & Hanahan, D. (2013). Hijacking the neuronal NMDAR signaling circuit to promote tumor growth and invasion. *Cell*, 153: 86-100.
- Li, L., Zeng, Q., Bhutkar, A., Galvan, J., Karamitopoulou, E., Noordermeer, D., Peng, M.W., Piersgilli, A., Perren, A., Zlobec, I., Robinson, H., Iruela-Arispe, M.L., & Hanahan D. (2018) GKAP acts as a genetic modulator of NMDAR signaling to govern invasive tumor growth. *Cancer Cell*, 33: 736-751.
- Zeng, Q., Michael, I.P., Zhang, P., Saghafini, S., Knott, G., Jiao, W., Brian D. McCabe, B.D., José A. Galván, J.A., Robinson, H.P.C., Zlobec, I., Ciriello, G., and Hanahan, D. (2019). Synaptic proximity enables NMDAR signaling to promote brain metastasis. *Nature*, 573: 526-531.