

# La signification de phénotypes cellulaires dans le traitement ciblé du mélanome

*Reinhard Dummer, Département de dermatologie, Hôpital universitaire de Zurich  
et Lukas Sommer, Institut d'anatomie, Université de Zurich*

## Résumé

Dans de nombreux cancers, la grande hétérogénéité inter- et intratumorale rend difficile le pronostic et le choix du traitement. Il est en outre de plus en plus manifeste que l'hétérogénéité des cellules tumorales varie de manière dynamique au cours de la progression de la maladie et de la thérapie. Dans ce contexte, des sous-populations distinctes de cellules tumorales sont contrôlées par des réseaux spécifiques de régulation génétique. Nos travaux se concentrent sur le mélanome. Au cours des dernières années, nous avons pu recueillir une multitude de données décrivant diverses populations de cellules provenant de cultures cellulaires, de modèles murins in vivo génétiquement modifiés du mélanome ainsi que de patients. Nous avons notamment identifié des états cellulaires spécifiques, activés à différents stades de la progression du mélanome et potentiellement impliqués dans la formation de résistances aux thérapies ciblées. Sur la base de ces résultats, nous proposons de caractériser les différents états observés durant l'acquisition de résistances à la thérapie ciblée du mélanome humain et d'en entreprendre l'analyse fonctionnelle.

Plus spécifiquement, nous prévoyons

- 1) d'entraver in vivo les voies de signalisation en aval de CD271 durant la progression de la maladie et la formation de résistances ;
- 2) de contrôler l'émergence d'un état prolifératif/invasif AXL<sup>high</sup>/MITF<sup>high</sup> durant le traitement, et de réaliser une analyse fonctionnelle des voies de signalisation déterminant cet état pendant la progression de la maladie et la formation de résistances ;
- 3) d'identifier, de manière objective, d'autres états associés à la tolérance aux médicaments et à la formation de résistances chez les patients sous traitement, moyennant l'analyse de cellules uniques issues de biopsies à l'aiguille fine.

Une meilleure compréhension des états cellulaires fonctionnellement impliqués dans la réponse aux médicaments et la formation de résistances est susceptible de fournir des informations utiles au développement de nouvelles stratégies de traitement.