



33 RECHERCHES FINANÇÉES GRÂCE A L'OPÉRATION EN PARTENARIAT AVEC LA PARISIENNE DE 2006 A 2021

EN 2021/2020

Cancer du sein : explorer les mécanismes moléculaires régulant les cellules souches mammaires
Chercheuse - Claudia Carabana Garcia dans l'équipe de Silvia Fre, Institut Curie, Paris.

Le cancer du sein est le cancer féminin le plus fréquent : il touche chaque année environ 58 500 femmes en France. Sa prise en charge a connu de nombreux progrès ces dernières années. Aujourd'hui, 87 % des patientes sont en vie 5 ans après le diagnostic de la maladie. Malheureusement, ce cancer est encore responsable de plus de 12 000 décès par an en France : le cancer du sein reste ainsi un fléau qu'il faut éradiquer. Cela explique pourquoi les chercheurs souhaitent explorer les mécanismes responsables du développement cancéreux en vue non seulement d'identifier de nouvelles cibles exploitables pour la mise au point de futurs traitements mais également des biomarqueurs pour diagnostiquer rapidement les tumeurs les plus sévères. Ce sont les objectifs poursuivis par Silvia Fre et son équipe dans laquelle Claudia Carabana Garcia effectue sa thèse.

Le cancer résulte d'un dysfonctionnement au sein de cellules de l'organisme. Les cellules se multiplient alors de manière anarchique, et forment des tumeurs. Au cours de ce projet, les chercheurs s'intéressent aux « cellules souches mammaires », des cellules indifférenciées qui ont la capacité de générer toutes les cellules mammaires adultes et qui sont impliquées dans le développement de la plupart des cancers du sein. En effet, si elles sont soumises à une succession de mutations génétiques, elles dysfonctionnent, se développent de manière anarchique et sont alors impliquées dans la formation du cancer. L'équipe souhaite comprendre les mécanismes moléculaires qui interviennent dans ce phénomène.

C'est dans ce cadre qu'intervient Claudia Carabana Garcia. Durant ses premières années de thèse, grâce à des techniques de biologie moléculaire de pointe permettant de séquencer le matériel génétique d'une seule cellule à la fois, elle a étudié comment s'exprimaient les gènes au niveau de cellules de tissus mammaires. Elle a ainsi déchiffré l'hétérogénéité cellulaire dans un tissu mammaire. La chercheuse a ensuite optimisé une méthode de suivi de la transformation des cellules dans les 3 dimensions de l'espace.

Pendant sa dernière année de thèse, le couplage de ces technologies à l'analyse d'images lui permettra d'explorer avec une grande précision les mécanismes qui contrôlent la transformation des cellules souches mammaires au sein des tissus.

Le décryptage de ces phénomènes devrait permettre d'aider à identifier précocement les cancers du sein les plus agressifs par la mise en évidence de biomarqueurs pertinents.



EN 2019 - PROJET 1

Cancers du sein triple négatifs : découvrir de nouvelles cibles thérapeutiques

Chercheuse : Nouritza Torossian - Institut Curie, Paris.

Le cancer du sein reste le cancer le plus fréquent chez la femme. En 2018, on estime que cette maladie a touché près de 59 000 femmes en France, et a été à l'origine de plus de 12 000 décès. L'amélioration du dépistage de la maladie et la mise au point de nouveaux traitements a grandement amélioré la prise en charge de ce cancer : ainsi la mortalité liée à ce type de tumeur a fortement diminué ces 15 dernières années. Néanmoins, il reste des formes de cancer du sein plus délicates à prendre en charge, comme les cancers du sein de type « triple-négatif ». Ces cancers représentent 15 à 20 % des cancers du sein diagnostiqués. Ils sont plus agressifs et ont une capacité accrue à s'étendre dans l'organisme, formant plus facilement des métastases. De plus, ces derniers n'ont pas bénéficié des dernières avancées thérapeutiques. Aussi, les chercheurs comme Nouritza Torossian et son équipe d'accueil multiplient leurs efforts pour développer de nouvelles thérapies contre ces cancers.

Dans ce cadre, la chercheuse s'intéresse à des molécules qui ont un rôle essentiel dans la cellule : les ARN non codants (ARNnc). Ces dernières ont la capacité de réguler la synthèse et le fonctionnement des protéines produites par la cellule. Des éléments montrent que les ARNnc dysfonctionnent au cours de certaines pathologies, mais les chercheurs ont peu de connaissances quant à leur régulation dans les cancers. Ils savent cependant qu'une faible variation du taux de certains ARNnc dans la cellule suffit à favoriser sa cancérisation ou sa résistance à la chimiothérapie.

Devant ces éléments, l'équipe s'est donnée pour objectifs d'identifier les ARNnc dérégulés dans les cancers du sein triple négatifs résistants à la chimiothérapie, et d'élucider leur mode d'action. Les chercheurs ont déjà isolé un ARNnc nommé HAR1A qui semble participer à la multiplication et à la dissémination des cellules cancéreuses vers d'autres organes. De plus, ils ont observé une augmentation de la quantité de HAR1A dans les cancers du sein triple négatifs résistants à la chimiothérapie, et un pronostic de survie diminué pour les patientes chez qui cette molécule est présente.

Aujourd'hui, l'équipe souhaite poursuivre ses investigations sur HAR1A et sur d'autres ARNnc qui peuvent également contribuer à la sévérité des cancers du sein triple négatifs. A cette fin, les chercheurs utiliseront des méthodes de biologie moléculaire et de séquençage sur des échantillons issus de tumeurs de patients, sur des cellules en culture et sur des modèles de la maladie chez la souris, permettant une étude approfondie. Identifier l'ensemble des ARNnc dérégulés dans les cancers du sein triple négatifs pourrait permettre de découvrir des facteurs prédictifs de résistance à la chimiothérapie et de mettre en évidence des cibles pour la mise au point de futurs traitements.



EN 2019 - PROJET 2

Cancer du sein : explorer les mécanismes moléculaires régulant les cellules souches mammaires

Chercheuse : Silvia Free – Institut Curie, Paris.

Le fléau du cancer du sein

Le cancer du sein est le cancer féminin le plus fréquent : il touche chaque année en France plus de 58 000 femmes en France. Sa prise en charge a connu de nombreux progrès ces dernières années. Aujourd'hui, 87 % des patientes sont encore en vie 5 ans après le diagnostic de la maladie. Malheureusement, ce cancer est encore responsable de plus de 12 000 décès par an en France : le cancer du sein reste ainsi un fléau qu'il faut éradiquer. Cela explique pourquoi les chercheurs souhaitent explorer les mécanismes responsables du développement cancéreux en vue d'identifier de nouvelles cibles exploitables pour la mise au point de futurs traitements. C'est l'objectif poursuivi par Silvia Fre et son équipe.

Les cellules souches cancéreuses en ligne de mire

Le cancer résulte d'un dysfonctionnement au sein de cellules de l'organisme. Les cellules se multiplient alors de manière anarchique, et forment des tumeurs.

Au cours de ce projet, les chercheurs s'intéressent aux « cellules souches mammaires », des cellules impliquées dans le développement de la plupart de cancers du sein. Les cellules souches sont des cellules indifférenciées qui ont la capacité de générer toutes les cellules mammaires adultes. A la suite de mutations génétiques, elles dysfonctionnent et sont impliquées dans la formation du cancer. L'équipe souhaite comprendre les mécanismes moléculaires qui interviennent dans ce phénomène.

Mise en œuvre de techniques de pointe

A cette fin, les chercheurs utilisent des techniques de biologie moléculaire de pointe telles que le « séquençage des cellules uniques », et ce au sein de modèles in vivo. Cette méthode permet d'analyser l'utilisation des gènes au niveau de chaque cellule, permettant ainsi de déchiffrer l'hétérogénéité cellulaire au sein de la même tumeur. Elle constitue un véritable atout pour explorer avec une grande précision les dérégulations géniques qui surviennent au sein des cellules souches mammaires et mènent au développement d'un cancer.

Le décryptage de ces mécanismes devrait permettre non seulement d'aider à identifier précocement les cancers du sein les plus agressives, mais aussi à découvrir de nouvelles cibles thérapeutiques.



EN 2018 - PROJET 1

La vitamine C : un intérêt dans le traitement du cancer du sein triple négatif ?

Chercheuse : Nadine El Banna – Institut Curie à Orsay.

Le cancer du sein reste le cancer le plus fréquent chez la femme. En 2017, on estime que cette maladie a touché 59 000 personnes en France, et a été à l'origine de 11 900 décès. La découverte de traitements ciblés a grandement amélioré la prise en charge de ce cancer, et la mortalité liée à ce type de tumeur a fortement diminué ces 15 dernières années. Néanmoins, il reste des formes de cancer du sein plus délicates à prendre en charge, comme les cancers du sein de type « triple-négatif ». Ces cancers du sein sont plus agressifs et ont une capacité accrue à s'étendre dans l'organisme, formant plus facilement des métastases. Aussi, les chercheurs, à l'instar de Nadine El Banna et de son équipe d'accueil, redoublent d'efforts afin d'identifier de nouvelles thérapies.

Les chercheurs s'intéressent à un mécanisme moléculaire appelé stress oxydant. Ce phénomène est lié à certaines molécules qui s'accumulent dans la cellule. Si elles ne sont pas neutralisées, elles entraînent la mort cellulaire. Des recherches ont montré que les cellules cancéreuses sont plus sensibles au stress oxydant que les cellules saines. Cela explique pourquoi les chercheurs souhaitent identifier des molécules capables d'initier un stress oxydant spécifiquement au niveau des cellules cancéreuses, et ainsi de les détruire.

Dans ce cadre, Nadine El Banna étudie une molécule : la vitamine C. Jusqu'à présent, on savait qu'à faible dose, la vitamine C prévenait le stress oxydant. On sait aujourd'hui qu'à des doses plus élevées, cette vitamine augmente ce stress oxydatif, et ce tout particulièrement dans les cellules cancéreuses. Durant son projet, la chercheuse veut poursuivre ses investigations concernant le rôle antitumoral de la vitamine C. Plus particulièrement, elle souhaite savoir quelle forme de la molécule est la plus efficace entre deux entités : l'acide ascorbique et le déhydroascorbate. Lors de ses premières années de thèse, elle a démontré que les cellules issues de cancers du sein triple négatifs sont plus sensibles à l'acide ascorbique. De plus, la chercheuse a identifié certaines molécules impliquées dans cette action ainsi que des biomarqueurs potentiels qui permettraient de prédire la sensibilité des cellules tumorales mammaires à la vitamine C. Elle souhaite aujourd'hui poursuivre ses travaux et ses explorations par diverses expériences en vue de caractériser avec plus de précision les molécules ayant un rôle dans le phénomène.

Cette étude devrait aboutir à mieux comprendre les actions de la vitamine C sur les cellules cancéreuses. Cette vitamine pourrait alors être utilisée, seule ou en combinaison avec d'autres thérapies, pour lutter contre le cancer.



EN 2018 - PROJET 2

Cancers du sein : comment l'obésité influence l'évolution de la maladie ?

Chercheuse : Lucyle Orgerit - Institut Universitaire du Cancer de Toulouse.

Les cancers du sein et l'obésité représentent deux problèmes majeurs de santé publique qui semblent liés. Le cancer du sein affecte en moyenne une femme sur 8 en France. Près de 59 000 femmes ont été touchées par cette pathologie en 2017. L'obésité est associée à une augmentation du risque de cancers du sein (essentiellement chez les femmes ménopausées) et aggrave le pronostic de cette pathologie, qu'elle survienne avant ou après la ménopause. Les liaisons entre cancer du sein et obésité restent encore mal comprises à ce jour : elles font l'objet de toute l'attention de la recherche. C'est pourquoi Lucyle Orgerit et son équipe d'accueil souhaitent explorer la question suivante : comment l'obésité influence-t-elle l'évolution des cancers du sein ?

Les cellules grasses, les adipocytes, sont un constituant majeur du tissu qui forme le sein. Précédemment, les chercheurs ont montré que les cellules grasses sont capables d'interagir directement avec les cellules cancéreuses du sein qui se trouvent à proximité, ce qui favorise leur agressivité et leur capacité à envahir d'autres tissus de l'organisme (formation de métastases). Cet effet pourrait être amplifié chez les patientes obèses : cela expliquerait pourquoi l'excès de tissus gras pourrait constituer un facteur aggravant la sévérité de ce type de cancer.

L'hypothèse des chercheurs est que, chez les patientes obèses, les cellules du tissu adipeux mammaire rentrent dans un état appelé la sénescence cellulaire, un processus identifié lors du vieillissement. Cet état de sénescence pourrait favoriser l'agressivité tumorale : en effet, les cellules grasses sénescentes sécrètent des molécules particulières qui agiraient sur le tissu cancéreux adjacent, et donc entraîneraient une action en faveur du développement de la tumeur. Pour valider cette hypothèse, il faut caractériser de façon précise comment l'obésité modifie le tissu gras mammaire.

Durant cette étude, la chercheuse souhaite caractériser les propriétés des tissus gras mammaires en comparant des femmes de poids normal et obèses. Ses travaux seront effectués à partir de prélèvements réalisés chez 20 patientes de chaque groupe, opérées pour un cancer du sein à l'Institut Universitaire du Cancer de Toulouse. Il s'agira d'identifier les types de cellules (cellules grasses elles-mêmes, autres cellules...) touchés par un processus de sénescence au sein des tissus gras mammaires, mais également de découvrir quelles sont les molécules qu'elles sécrètent dans leur environnement proche. Les chercheurs étudieront ensuite l'effet de ces molécules sur les cellules tumorales.

Les résultats obtenus permettront aux chercheurs d'améliorer leurs connaissances sur le rôle du tissu gras dans le cancer du sein chez les patientes obèses, et à terme, de proposer de nouveaux traitements chez ces patientes à haut risque.



EN 2017

Cancer du sein : identifier des marqueurs de prédisposition à la maladie

Chercheuse : Pauline Ostyn – Institut Gustave Roussy à Villejuif.

Le cancer du sein est le cancer le plus fréquent chez la femme. En 2015, 54 062 nouveaux cas ont été diagnostiqués en France. Si cette maladie a encore été responsable de 11 900 décès cette même année, le taux de mortalité qui y est associé a diminué en 15 ans : actuellement, plus de 87 % des patientes sont vivantes 5 ans après le diagnostic. L'une des clés dans la réussite du traitement est la précocité du dépistage. Aussi, est-il crucial d'améliorer les moyens de diagnostic précoce. Le diagnostic précoce sera le plus efficace chez les femmes dont le risque de cancer est anormalement élevé parce qu'on a identifié une prédisposition. A l'exception de cas particuliers comme les formes héréditaires de cancer ou encore l'obésité, les prédispositions sont mal connues. Il est donc important d'identifier de nouveaux marqueurs signant de telles prédispositions.

Les cellules de la glande mammaire chargées de la lactation sont incluses dans un microenvironnement formé de graisse, de vaisseaux sanguins, de cellules immunitaires et de cellules « de soutien » (servant à maintenir une architecture entre les différents éléments). Les cancers du sein résultent d'une multiplication anarchique des cellules de la lactation. Pauline Ostyn pense que le microenvironnement dans lequel se trouvent ces cellules pourrait avoir un rôle dans le processus de cancérisation : ses caractéristiques pourraient ainsi constituer un facteur de risque de développer un cancer du sein.

Durant ce projet, la chercheuse s'intéresse plus particulièrement au tissu graisseux. Elle souhaite explorer deux questions : les propriétés du tissu graisseux sont-elles propres à chaque femme, constituant chez chacune d'elles un environnement plus ou moins favorable au développement tumoral ? Ces propriétés du tissu adipeux mammaire peuvent-elles être traduites en niveau de risque de développer un cancer du sein ? A l'aide de techniques de biologie moléculaire avancées, Pauline Ostyn comparera les caractéristiques des tissus graisseux issus de seins portant une tumeur avec ceux de seins n'en comportant pas, en vue de répondre à ces problématiques.

Détecter une signature de prédisposition au cancer du sein dans le tissu adipeux mammaire pourrait avoir un grand intérêt dans la prévention individuelle du cancer du sein.



EN 2016

Cancer du sein : dépister les métastases au plus tôt

Chercheur : Gaëtan Chanteloup – Faculté de médecine de Dijon.

Les cancers, en général, sont plus faciles à prendre en charge lorsqu'ils sont dépistés tôt. Des chercheurs ont découvert que les cellules cancéreuses mammaires émettaient précocement des molécules qui favorisent la formation de métastases dans l'organisme, via des vésicules spécifiques. Ils souhaitent aujourd'hui mieux caractériser ces molécules en vue d'élaborer des méthodes de dépistage précoce des métastases.

Le cancer du sein est le cancer le plus fréquent chez la femme : on estime que plus de 54 000 nouveaux cas ont été diagnostiqués en France en 2015. Il est aujourd'hui clairement établi qu'un cancer du sein détecté tôt est plus simple à traiter. En effet, la détection d'un cancer du sein à un stade précoce permet la guérison d'une large majorité des femmes concernées. Malheureusement, au cours de l'évolution de la maladie, certaines cellules tumorales peuvent migrer dans l'organisme et former des métastases à distance de leur lieu d'origine. Ces extensions du cancer, une fois installées, sont difficiles à éradiquer. Il est donc important d'acquérir des connaissances fondamentales sur les mécanismes d'apparition des métastases afin de les diagnostiquer précocement, et ainsi mieux prendre en charge les patientes. C'est ce que souhaite entreprendre Gaëtan Chanteloup durant sa thèse.

Toutes les cellules émettent des molécules aux actions diverses, vers l'extérieur. De nombreuses études montrent que les cellules cancéreuses secrètent dans le sang et les urines des patients une grande quantité de vésicules de taille minuscules, sortes de « mini-navettes » appelées exosomes, et ce dès leur apparition. Ces exosomes produits par les cellules tumorales mammaires contiennent de nombreuses molécules, dont des micro-ARNs, qui favoriseraient l'apparition de métastases. Les chercheurs ont précédemment identifié une protéine présente à la surface des exosomes tumoraux et absente des vésicules issues de cellules normales : la protéine de stress HSP70. Une découverte intéressante, car ces molécules permettent d'isoler avec précision les vésicules issues de tumeurs. Ce préalable est indispensable pour analyser leur contenu.

Le but de Gaëtan Chanteloup et de son équipe d'accueil durant ce projet est de mettre en évidence les micro-ARNs contenus dans les exosomes issus de cellules cancéreuses mammaires afin de mieux caractériser leurs actions. A cette fin, les chercheurs utiliseront notamment des exosomes issus de prélèvements sanguins de patientes prises en charge en milieu hospitalier.

Ils pourront comparer les différents micro-ARNs entre des personnes atteintes d'une forme métastatique de cancer du sein et des patientes sans métastases, et ce au cours de la progression tumorale. En outre, l'effet de ces micro-ARNs sera étudié au sein de cellules cancéreuses mammaires en culture. Il s'agira de déterminer si ces molécules favorisent leur multiplication ou leur migration dans l'organisme.

Les chercheurs pensent que cette étude permettra de développer de nouvelles approches pour diagnostiquer précocement l'apparition de métastases et pour suivre la progression tumorale chez les patientes.

FONDATION POUR LA RECHERCHE MEDICALE
54 RUE DE VARENNE 75007 PARIS • 01 44 39 75 75
CONTACT@FRM.ORG • @FRM_OFFICIEL

FRM.ORG





EN 2015

Un nouvel agent anticancéreux à l'étude pour lutter contre les cancers du sein résistants aux chimiothérapies classiques

Chercheuse : Hélène Flesch – Institut Joseph Fourier, La Tronche

Cancers du sein triple négatif : analyser le patrimoine génétique des cellules tumorales pour mieux les caractériser

Chercheuse : Emilie Hutt – Institut Curie, Paris

Cancers du sein héréditaires : découvrir de nouveaux mécanismes à l'origine du processus tumoral

Chercheuse : Catharina von Nicolai – Institut Curie, Orsay

EN 2014

Trouver de nouveaux traitements des cancers du sein liés à HER2

Chercheuse : Gabrielle Denizaut – Institut Curie, Paris

Cancers du sein agressifs : cibler l'environnement tumoral

Chercheur : Yahya Ashraf – Institut de recherche en cancérologie, Montpellier

Cancers du sein : recherche de gènes impliqués dans la résistance à certaines chimiothérapies

Chercheur : Martin Dutertre - Laboratoire « Stress génotoxique et cancer » - Institut Curie, Orsay

Découvrir de nouveaux traitements des cancers du sein triple négatifs

Chercheuse : Hélène Jourdié-Marijon – Cedars Sinai Medical Center, Los Angeles et Centre de recherche Saint-Antoine, Paris

EN 2013

Améliorer le dépistage du cancer du sein héréditaire

Chercheuse : Sylvie Mazoyer - Centre de Recherche en Cancérologie Léon Bérard, Lyon

Identifier les nouvelles cibles thérapeutiques dans la prise en charge des cancers du sein

Chercheuse : Florence Coussy - Laboratoire d'oncogénétique Institut Curie, Saint-Cloud

EN 2012

Cancer du sein triple négatif : améliorer le traitement de ce cancer agressif

Chercheuse : Cécile Vicier - Institut Gustave Roussy, Villejuif

FONDATION POUR LA RECHERCHE MEDICALE
54 RUE DE VARENNE 75007 PARIS • 01 44 39 75 75
CONTACT@FRM.ORG • @FRM_OFFICIEL

FRM.ORG





Mieux lutter contre les résistances aux chimiothérapies

Chercheuse : Anne Cammas - Centre de Recherche en Cancérologie, Toulouse

EN 2011

Prédire le site de métastase d'un cancer du sein

Chercheur : Yann Delpech - Université Pierre et Marie Curie, Hôpital Tenon, Paris

Prédisposition au cancer du sein : Pourquoi une altération présente dans toutes les cellules donne spécifiquement naissance à un cancer du sein ?

Chercheuse : Aura Carreira Moreno - Institut Curie, Orsay

EN 2010

Cancer du sein : Mieux prédire l'efficacité des chimiothérapies

Chercheuse : Albane Frati - Université Pierre et Marie Curie, Hôpital Tenon, Paris

Cancer du sein : comment certaines cellules cancéreuses peuvent proliférer sans œstrogènes

Chercheur : Mathieu Dalvai - Université Paul Sabatier, Toulouse

Cancer du sein : Formation des métastases, comment les cellules tumorales s'échappent de la tumeur

Chercheur : Khedidja Kahia - Centre de Recherche en Cancérologie, Marseille

EN 2009

Étude du risque de cancer du sein après un traitement pour cancer dans l'enfance

Chercheuse : Cécile Adam - Institut Gustave Roussy, Villejuif

Cancer du sein : comprendre son développement pour mieux cibler le traitement

Chercheuse : Karine Lebrin - Institut Curie, Villejuif

EN 2008

Étude des mécanismes de résistance aux traitements dans le cancer du sein

Chercheur : Benjamin Bouchet - Centre Léon Bérard, Lyon

Définir de nouveaux sous-groupes de cancers du sein pour mieux cibler les traitements

Chercheur : Manuel Rodrigues - Institut Curie, Paris



Recherche de biomarqueurs pour améliorer le diagnostic, le pronostic et le traitement des cancers du sein
Chercheur : Ghislain Bidaut - Centre de Recherche en Cancérologie, Marseille

EN 2007

L'impact du mode de vie sur le risque de cancer du sein
Chercheuse : Françoise Clavel-Chapelon - Institut Gustave Roussy, Villejuif

EN 2006

Étude des protéines impliquées dans le développement des tumeurs du sein
Chercheur : Karine Raymond - CEA, Grenoble