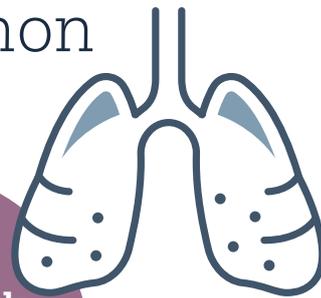


Voie de l'adhésion focale comme cible thérapeutique dans le cancer du poumon à petites cellules



Le cancer du poumon est un des cancers les plus fréquents et les plus graves, car il se dissémine rapidement dans l'organisme. Des nouveaux traitements permettent un meilleur résultat dans les cancers «non à petites cellules», mais sont inefficaces dans la forme «à petites cellules» (CBPC).

Nos recherches visent à découvrir des molécules clés qui régulent les cellules tumorales de ce type de cancer. Nous souhaitons étudier la protéine «FAK» (*Focal Adhesion Kinase*), que nos travaux précédents indiquent comme une protéine qui régule étroitement le potentiel invasif des cellules cancéreuses du poumon, afin de voir si son blocage représenterait un traitement efficace.

**Le CBPC
est la forme la
plus agressive
du cancer du
poumon**

**BUDGET
TOTAL**

50 000 euros

Objectifs du projet de recherche

Le cancer du poumon est la première cause de mortalité par cancer, avec seulement 15% de survie à 5 ans. Le CBPC est la forme la plus agressive, avec une survie à 5 ans inférieure à 2%. Ses mécanismes moléculaires sont mal connus, ce qui explique l'absence de thérapies ciblées et d'immunothérapies efficaces.

Nous avons déjà identifié une augmentation de la kinase d'adhésion focale (FAK), une protéine centrale dans la communication entre les cellules tumorales et leur voisinage, et montré que FAK est active dans les CBPC, et permet aux cellules tumorales une multiplication rapide, une résistance à la mort cellulaire et une invasion du tissu avoisinant. Inhiber FAK permet donc de tuer des cellules tumorales et de ralentir leur prolifération.

Notre projet vise à démontrer le rôle de FAK dans le cancer CBPC dans un modèle animal, décrypter les mécanismes par lesquels cette protéine fonctionne, et mettre au point l'analyse de l'expression de FAK activée comme biomarqueur tissulaire de réponse dans les essais cliniques futurs des thérapies ciblant FAK.

Une xéno greffe pour étudier l'inhibition de FAK

Pour notre premier objectif, nous allons utiliser un modèle murin de xéno greffe de cellules CBPC, injectées dans le poumon de souris Nude, afin d'étudier l'effet anti-tumoral de l'inhibition de FAK in vivo, après administration orale d'un inhibiteur de FAK (PF-271) pendant sept semaines. L'évolution du cancer sera évaluée par imagerie en bioluminescence et, après sacrifice, par des marqueurs de prolifération, d'apoptose, d'invasion, de métastases et d'angiogenèse dans le tissu pulmonaire.

Décrypter les voies de signalisation en aval de FAK

Nous allons également analyser la manière dont FAK transmet les signaux dans les cellules tumorales, grâce à une analyse du phosphoprotéome par spectrométrie de masse d'extraits de ces cellules. Les données seront validées par Western blots et marquage de tissus humains de CBPC, dont une biobanque a été constituée dans notre laboratoire et aux Cliniques universitaires Saint-Luc.

Evaluer p-FAK Y397 comme biomarqueur prédictif de la réponse aux thérapies (futures)

Les thérapies ciblées par inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) ont révolutionné l'évolution des CBNPC métastatiques présentant des anomalies moléculaires. Ces anomalies sont d'excellents biomarqueurs pour prédire une réponse aux traitements ITK spécifiques. L'activité de FAK (par phosphorylation de sa tyrosine 397) prédit la réponse aux inhibiteurs de FAK in vitro.

Nous souhaitons mettre au point le marquage de pFAK (Y397) dans les tissus de patients avec CBPC, afin d'étudier son potentiel de prédiction de la réponse dans les essais cliniques de phase précoce qui évalueront les thérapies anti-FAK chez l'homme. Cette étude sera réalisée dans une biobanque de tumeurs des cliniques UCL (Saint-Luc et Mont-Godinne).

