Dans un article publié ce mois-ci dans la revue *Nature Communications*, l'équipe de Jean-Paul Borg au CRCM met à jour une nouvelle voie de traitement possible des cancers du sein « triple négatifs ». Ces cancers très agressifs (environ 15 % des cancers du sein) pour leur capacité à induire des métastases sont actuellement inaccessibles aux thérapeutiques de dernière génération. L'équipe a identifié un talon d'Achille possible dans ces cancers sous la forme d'un gène produisant un récepteur VANGL2 peu exprimé dans un sein normal et anormalement activé dans les cellules tumorales.

Grâce à la compréhension du mécanisme d'action de ce récepteur en réveil, la conception de thérapeutiques bloquant VANGL2 est en route.

Marseille, le 12 janvier 2016

Parmi les cancers du sein, les cancers « triple-négatifs » doivent leur nom à l'absence de trois récepteurs (récepteur aux oestrogènes, à la progestérone et à HER2) à la surface des cellules tumorales. Ce déficit rend inutile l'utilisation de thérapeutiques ciblées contre ces récepteurs et ne laisse que peu de solution pour juguler ces cancers à croissance rapide se disséminant rapidement. La glande mammaire doit ses fonctions à un ensemble de mécanismes cellulaires et moléculaires complexes et finement régulés en situation normale. Lorsqu'un cancer s'installe, certains de ces mécanismes, et leurs gènes impliqués normalement actifs à bas bruit, se remettent en action de façon brutale et participent à la croissance et à l'agressivité du

cancer. C'est particulièrement le cas dans les cancers du sein « triple-négatifs ». La découverte de ces « gènes réveillés » engendre de grands espoirs pour trouver de futurs médicaments.

Dans son article publié le **12/01/2016** dans la revue *Nature Communications*, l'équipe du Professeur Jean-Paul Borg identifie
VANGL2
comme un gène très fortement exprimé dans les cancers du sein « triple-négatifs » et dissèque, en collaboration avec les équipes de Laurent Kodjabachian à l'Institut de biologie du développement de Marseille et de Terje Johansen à l'Université de Tromso en Norvège, le mécanisme d'action du récepteur VANGL2 produit par ce gène. Ce récepteur est très important lors de la formation de l'embryon et de multiples organes en activant grâce à son ligand WNT, de façon jusqu'alors mystérieuse, une enzyme appelée JNK. L'équipe révèle pour la première fois que cette activation se fait par l'intermédiaire de la protéine p62/SQSTM1 et qu'il est possible de bloquer cette interaction dans des cellules tumorales.

Dans les cancers du sein « triple-négatifs », Jean-Paul Borg et ses collègues démontrent que la protéine VANGL2 produite en trop grande abondance induit de façon excessive l'activité de JNK. Quand ils réduisent expérimentalement la quantité de VANGL2 dans les cellules, leur capacité à se multiplier et à se déplacer est diminuée. De plus, les mêmes effets sont obtenus quand ils interrompent l'interaction de VANGL2 avec p62/SQSTM1, bloquant l'activation de JNK de la même manière qu'avec des inhibiteurs de JNK. Leur article montre donc que la voie d'activation de JNK contribue à la croissance et à la diffusion des tumeurs mammaires de mauvais pronostic surexprimant le récepteur VANGL2.

La découverte de ce mécanisme de signalisation « réveillé » dans les cancers du sein constitue une avancée pour la recherche de médicaments capables de freiner le processus tumoral et ouvre des perspectives pour d'autres formes de cancers en attente de traitements efficaces.

Référence : Identification of p62/SQSTM1 as a component of non-canonical Wnt VANGL2-JNK signalling in breast cancer doi 10.1038/NCOMMS10318

Le Centre de recherche en Cancérologie de Marseille (CRCM)

Créé en 2008, le Centre de Recherche en Cancérologie de Marseille réunit les quatre grands acteurs de la recherche en PACA : l'Inserm, Aix-Marseille université, le CNRS et l'IPC.

Avec 250 collaborateurs répartis en 17 équipes, le CRCM met en œuvre des programmes de recherche innovants dans le domaine du cancer, des aspects les plus fondamentaux à la recherche clinique chez l'homme. Les activités scientifiques et médicales prioritaires sont, d'une part, le décryptage des bases moléculaires de l'oncogenèse et de la dissémination tumorale, et d'autre part, la découverte et la mise en œuvre d'innovations thérapeutiques dans le traitement des cancers du sein, du pancréas et des hémopathies malignes.

L'INSTITUT PAOLI CALMETTES (IPC) en bref :

L'Institut Paoli-Calmettes, basé à Marseille, est le premier centre de lutte contre le cancer (CLCC) en région, en termes d'activité, et le centre de référence en cancérologie pour la région PACA Ouest et Corse. Certifié par la Haute Autorité de Santé (HAS) sans recommandation ni réserve, et membre du groupe UNICANCER, l'IPC rassemble 1 407 chercheurs et personnels médicaux et non médicaux, engagés dans la prise en charge globale de l'ensemble des pathologies cancéreuses : recherche, soins médicaux et de support, enseignement et formation. L'IPC a réalisé plus de 78 970 consultations et accueilli plus de 8 650 nouveaux patients en 2014. La prise en charge à l'IPC s'effectue exclusivement sur la base des tarifs de la sécurité sociale, et les dépassements d'honoraires ne sont pas pratiqués dans l'établissement. L'IPC est habilité à recevoir des dons et legs.

Pour plus d'informations : www.institutpaolicalmettes.fr