

## Programme Incitatif et Collaboratif (Pic) Maladie micrométastatique

### Repérer au plus tôt les risques d'évolution des tumeurs

Coordonnateurs : Dr Jean-Yves Pierga et Jean-Louis Viovy

#### Objectifs du programme Maladie micrométastatique

L'Institut Curie a déjà montré l'intérêt de rechercher la présence des cellules tumorales circulantes dans le sang ou disséminée dans les ganglions, qui ont acquis la capacité de se déplacer dans l'organisme et peuvent coloniser d'autres organes. Les repérer est une tâche délicate, mais essentielle pour prédire les risques d'évolution d'un cancer et adapter les traitements en conséquence.

Ce programme mobilisent des équipes de recherche scientifiques et médicales pour affiner les méthodes de détection de ces cellules et parvenir à identifier très tôt les patients susceptibles de développer des métastases.

Après avoir démontré qu'il était possible de détecter la maladie micrométastatique et que cela était corrélé avec l'évolution clinique des patients atteints de différentes pathologies tumorales (sein, colon, prostate), il paraît essentiel d'améliorer la sensibilité des techniques comme l'approche par microfluidique et la spécificité par une meilleure caractérisation des cellules tumorales circulantes (CTC pour *Circulating Tumoral Cells*).

#### Contexte de recherche

La meilleure caractérisation des CTC passerait par mise au point de nouveaux marqueurs, corrélation avec d'autres outils comme la détection de mutations spécifiques des tumeurs sur l'ADN circulant dans le sérum.

La capture et l'analyse de cellule micrométastatique isolée peut permettre d'obtenir des informations à la fois sur les caractéristiques de la tumeur primitive, sur les éventuelles différences phénotypiques et génotypiques entre les cellules micrométastatiques et la tumeur primitive, acquises au cours de l'évolution tumorale.

Ces études renvoyant sur des recherches plus fondamentales sur la compréhension des mécanismes du processus métastatique, peuvent avoir aussi des implications thérapeutiques comme l'utilisation de thérapie ciblée anti-HER2 (trastuzumab) pour traiter une maladie micrométastatique exprimant cette cible alors que la tumeur primitive ne l'exprime pas. De même, les modifications des interactions entre le microenvironnement et les cellules micrométastatiques dans la moelle osseuse pourrait être une explication sur l'impact clinique, à un stade précoce de la maladie, des diphosphonates sur la prévention des métastases osseuses et viscérales dans le cancer du sein.

## Projets à mener dans le cadre du Pic Maladie micrométastatique

Le Pic Maladie micrométastatique prévoit donc de travailler sur l'amélioration des techniques de détection et d'isolement des CTC et DTC (pour *Disseminated Tumoral Cells*), en menant en parallèle des approches radicalement innovantes et l'amélioration de techniques existantes, et en effectuant une validation clinique comparative.

Il prévoit également d'explorer, d'améliorer et de valider les outils de caractérisation moléculaire des CTC ou des DTC, en s'attachant à la fois aux marqueurs déjà validés, et à la recherche éventuelle de nouveaux marqueurs ou de nouvelles signatures.

Enfin, le Pic Maladie micrométastatique intègrera également les approches actuellement en cours de développement pour la recherche de la maladie résiduelle par la détection de séquences mutées spécifiques dans l'ADN circulant.

## Les 5 projets du Programme Maladie micrométastatique

Les projets constituant ce Pic concernent 4 thématiques

1. **l'amélioration des techniques d'isolement des CTC** soit par la microfluidique (Projet 1) soit par cytométrie en flux basé sur les propriétés spectroscopique de la mélanine (Projet 2),
2. **une étude critique** des atouts et limitations des techniques existantes de détection des cellules micrométastatiques, à partir d'échantillons cliniques (Projet 3),
3. **la caractérisation moléculaire** des CTC et la recherche et l'étude des déterminants moléculaires associés à la détection des CTC ou des DTC (projet 4),
4. **la recherche de la maladie résiduelle** par la détection de séquences mutées spécifiques de cancer dans l'ADN circulant (Projet 5).

Cependant, le projet sera géré de façon dynamique, et ces projets seront évalués et discutés chaque année au cours de séances de travail informelles. Le périmètre du Pic pourra donc évoluer au cours du temps, pour intégrer de nouveaux projets, ou au contraire abandonner ou faire évoluer certains des projets envisagés initialement. Les coordonnateurs souhaitent en effet apporter par ce Pic une réactivité et une flexibilité qui fait défaut aux programmes nationaux ou internationaux organisés en « délivrables », pour explorer les pistes les plus nouvelles. Un autre point marquant de ce Pic est la forte implication d'équipes cliniques, et l'articulation avec des études cliniques. Elle fournira à la fois le cadre légal du prélèvement et de l'utilisation des échantillons cliniques ainsi que la corrélation avec le suivi médical des patients.

### Projet 1

#### **Développement d'outils innovants de microfluidique pour la détection et l'étude des CTC**

Chef de projet : Jean-Louis Viovy (UMR 168 – Centre de Recherche)

Participants dans l'équipe : Laurent Malaquin, Laure Saias, Julien Autebert,

Autres équipes et participants impliqués : Jean Salamero, Vincent Fraasier, Lucy Sengmanivong, plateforme d'imagerie (Centre de Recherche), Claire Mathiot, François-Clément Bidard,

Jean-Yves Pierga : échantillons et expertise clinique - Patricia de Crémoux, (Hôpital)  
Olivier Delattre (U830 – Centre de Recherche) : expertise pour le développement d'analyses moléculaires sur les CTC capturées.

### Projet 2

#### ***Détection de cellules mélanisées***

Chef de projet : François Amblard (UMR 168 – Centre de Recherche) - Participants : Pascale Guitera, Mathilde Mahet et leurs groupes

### Projet 3

#### ***Recherche méthodologique pour la détection des cellules micrométastatiques***

Chef de projet : Jean-Yves Pierga (Hôpital) - Participants : Claire Mathiot, Anne Vincent-Salomon, François-Clément Bidard, Patricia de Cremoux, Armelle Degeorges, Mustapha Khazour, Laurent Mignot, Rémy Salmon (Hôpital) et leurs groupes

### Projet 4

#### ***Analyse moléculaire des cellules micrométastatiques et déterminants moléculaires associés à la détection des CTC ou des DTC***

Chef de projet : François-Clément Bidard. - Participants : Charles Decraene, Patricia de Cremoux, Marick Laé, Anne Vincent-Salomon, Anna Almeida, Claire Mathiot, Xavier Sastre (Hôpital). Daniela Vignjevic (UMR 144), Monique Arpin (UMR 144), Philippe Chavrier (UMR 144), Sylvie Dufour (UMR 144), Fatima Mechta-Grigoriou (U 830) (Centre de Recherche) et leurs groupes

### Projet 5

#### ***Détection des mutations spécifiques des tumeurs dans l'ADN circulant, marqueur potentiel de la masse tumorale primitive et disséminée - Mise en place et comparaison du BEAMing et de la nouvelle génération de séquençage.***

Chefs de projet : Olivier Lantz (U932) and Marc-Henri Stern (U830) – Participants : Elodie Manié, Odette Mariani, Patricia Legoix-Né, Anne Vincent-Salomon, Paul Cottu, Jean-Yves Pierga, Xavier Sastre (Hôpital), Emmanuel Barillot (U900 Centre de recherche) et leurs groupes

## **Le Programme incitatif et coopératif « Maladie micrométastatique »**

- Débuté en janvier 2010, programmé pour 3 ans
- Financé à hauteur de 153 000 euros annuels grâce à la mobilisation de la générosité publique notamment
- Coordonnateurs : Dr Jean-Yves Pierga, Hôpital – département d'Oncologie médicale – Paris ; Jean-Louis Viovy, Centre de Recherche – Physicochimie Curie – Institut Curie / CNRS UMR 168 / UPMC – Paris)
- 5 projets de recherche selon 4 thématiques, menés par plus de 21 scientifiques (médecins ou chercheurs) de l'Institut Curie avec des collaborations internes et externes.