

## **Programme incitatif et coopératif**

### **Modèles cellulaires, scénarios cliniques et crible à haut débit**

**L'objectif de ce programme est de mettre au point, grâce à une collaboration étroite entre cliniciens et chercheurs, des modèles cellulaires pertinents pour répondre aux questions essentielles que se posent les équipes médicales. L'enjeu est d'obtenir des lignées exploitables pour le criblage à haut débit.**

**Celui-ci permettra alors d'interroger, de manière automatique et rapide, l'implication de certains gènes dans le cancer et de tester plusieurs milliers de molécules potentiellement thérapeutiques.**

#### **Contexte et connaissances actuelles**

Les modèles cellulaires, utilisés depuis longtemps en biologie, ont considérablement évolué ces dernières années. Les progrès de la biologie moléculaire ont amené de nouvelles techniques de manipulation du génome qui permettent, dans une cellule en culture, d'empêcher, de ralentir ou au contraire d'augmenter, l'expression d'un gène précis, c'est-à-dire la production de telle ou telle molécule. Dans le même temps, les connaissances sur les interactions moléculaires complexes qui perturbent une cellule et l'amènent à devenir cancéreuse se sont aussi largement développées.

#### **Répondre aux questions précises des cliniciens**

Ce programme a pour but d'identifier les gènes et les molécules impliqués dans des phénomènes cellulaires liés au cancer en fabriquant des modèles cellulaires - cultivés in vitro - reproduisant l'événement. Que se passe-t-il au sein d'une cellule lorsqu'on intervient sur une chaîne d'événements moléculaires donnée ? Les modèles servent à répondre à ce type de question. Ils peuvent aussi reproduire les mécanismes cellulaires qui se mettent en place pour réparer les dommages consécutifs à la radio ou à la chimiothérapie, le but étant alors de trouver des « modulateurs » susceptibles d'augmenter la sensibilité des cellules cancéreuses et/ou de diminuer celle des cellules environnantes.

#### **Emphase sur le cancer du sein**

Avec, dès le démarrage, une dizaine de projets à l'étude, l'objectif du programme est d'avoir rapidement des lignées cellulaires originales, chacune transformée génétiquement. Une majorité d'entre eux - mais pas tous - porte sur le cancer du sein et cherche à comprendre soit comment intervenir sur la voie de sensibilisation à la radio ou chimiothérapie, soit comment améliorer les chimiothérapies existantes ou à en trouver de nouvelles, soit encore à mieux comprendre les interactions entre les cellules tumorales et les cellules saines voisines.

## **Le défi du changement d'échelle**

La biologie à l'institut Curie prend largement en compte le facteur « masse » : il existe des centaines de gènes intervenant dans ces phénomènes de cancérogenèse et des millions de molécules potentiellement thérapeutiques. L'enjeu est d'amener les modèles cellulaires à être exploités par les plateformes et les laboratoires de criblage à haut débit. Issu des progrès de la biologie cellulaire et moléculaire, de l'informatique, de la robotique et de la miniaturisation, le criblage à haut débit met en œuvre des robots capables d'accélérer et d'automatiser les étapes de mise en contact de molécules avec le modèle biologique étudié. Toute la phase de lecture et d'identification des molécules d'intérêt est aussi automatisée.

## **Le Programme incitatif et coopératif « Modèles cellulaires, scénarios cliniques et crible à haut débit »**

Ce Pic est le 16e programme de recherche de ce type initié par l'Institut Curie. Il privilégie d'autant les échanges interdisciplinaires entre le Centre de recherche et l'Hôpital que les modèles seront issus des questions que se posent les cliniciens et affinés par le dialogue établi avec eux. L'importance donnée aux échanges et à l'information se traduira par une fréquence accrue de réunions, d'ateliers et de séminaires à large audience, avec des conférenciers éventuellement recrutés dans des laboratoires.

- Coordonnateur : Franck Perez, Directeur de recherche, chef de l'équipe « Compartimentation et dynamique cellulaires » – Institut Curie/CNRS UMR 144 - et Jacques Camonis, Directeur de recherche, chef de l'équipe d'Analyse des réseaux de transduction - Institut Curie/Inserm U 830.
- Début en juillet 2010, programmé pour 3 ans
- Budget annuel de 153 000 euros
- 10 projets de recherche menés par 21 médecins et chercheurs :

Projet 1 : Développement de modèles cellulaires pour l'identification de modulateurs chimiques et génétiques de la réparation de l'ADN après dommages radio thérapeutiques et/ou chimiques dans les cellules BRCA1-/- et BRCA2-/-  
Alain Fourquet et Janel Hall

Projet 2 : Récepteurs Her1, Her2, Her3 et Her4 dans les cancers du sein  
Patricia de Cremoux, Veronique Dieras, Anne Vincent-Salomon Jacques Camonis et Franck Perez

Projet 3 : Compétitions entre cellules transformées et « normales »  
Pascal Silberzan et Thomas Risler

Projet 4 : Dégradations de la matrice, invasion cellulaire et criblage  
Jean-Yves Pierga et Philippe Chavrier

Projet 5 : Etude de la signature moléculaire des cellules surexprimant HER2 dans les cancers ayant un mauvais pronostic  
Fabien Reyat

Projet 6 : Criblages sur cellules cultivées sur "micro-patterns" adhésifs.  
Matthieu Piel et Bruno Goud

Projet 7 : Recherches de nouvelles associations et de nouvelles cibles thérapeutiques dans les modèles cellulaires de cancer de la prostate

Anne Chauchereau et Karim Fizazi (IGR, Villejuif)

\* Projets en maturation :

- Interactions positives entre les cellules de carcinome et leur environnement cellulaire : mettre une barrière entre les deux
- Bloquer l'induction de NfκB consécutive à la chimiothérapie
- Induction/accélération du cycle cellulaire comme prétraitement avant chimiothérapie