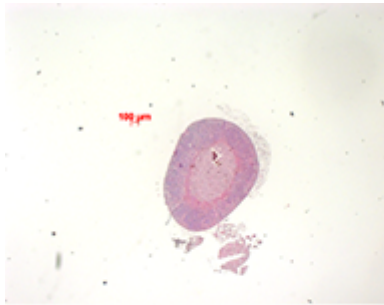
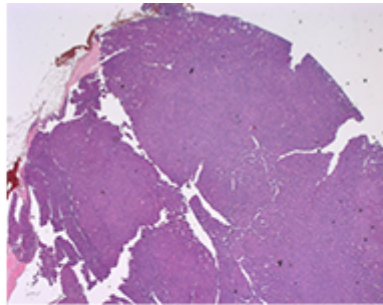


Un modèle murin inédit de cancer cortico-surrénalien pour développer des stratégies de thérapies ciblées

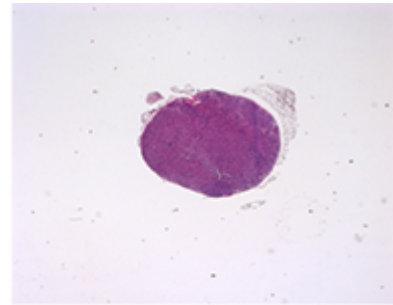
Publié le 24 janvier 2019 – Mis à jour le 25 janvier 2019



Souris saine



Souris transgénique AdTAG



Souris transgénique AdTAG
traitée par rapamycine

Coupes de glande surrénale de souris observées sous microscope

Un texte de la Minute Recherche par Anne-Marie Lefrançois-Martinez et Marie Batisse-Lignier (GReD, unité mixte de recherche Inserm, CNRS, Université Clermont Auvergne).

Les corticosurréalomes (CS) sont des tumeurs malignes très agressives du cortex surrénalien, zone périphérique de la glande surrénale produisant des glucocorticoides. Environ 30% des patients atteints de cancer surrénalien présentent des métastases au diagnostic et leur survie à 5 ans est inférieure à 20%. Les mécanismes à l'origine de la progression cancéreuse ne sont pas complètement élucidés. Leur compréhension est pourtant indispensable à la mise au point de traitements adaptés. Les mutations inactivatrices du gène suppresseur de tumeur P53 font partie des altérations génétiques les plus fréquentes dans les CS. L'équipe de recherche a produit un modèle murin de corticosurréalome, en inactivant la protéine P53 spécifiquement dans le cortex surrénalien de souris transgéniques appelées AdTAG. Celles-ci développent des tumeurs surrénaliennes récapitulant l'ensemble des caractéristiques décrites pour les CS humains. En effet, elles présentent une surmortalité à partir de 22 semaines associée à la survenue de métastases pulmonaires et hépatiques. Les tumeurs produisent en excès des glucocorticoïdes à l'origine d'une comorbidité endocrine (diabète, hypertension artérielle, thrombose, infection...) qui aggrave le pronostic des CS. Ce modèle a permis de caractériser chaque étape du développement de ces tumeurs. En explorant les modifications cellulaires et moléculaires qui accompagnent la progression des tumeurs vers la malignité, l'équipe a mis en évidence une activation anormale de la voie de croissance cellulaire mTOR. Cette voie de signalisation peut constituer une cible thérapeutique intéressante.

La deuxième partie de la recherche a consisté à utiliser ce modèle murin pour tester une thérapie anticancéreuse applicable au carcinome surrénalien. Les thérapies ciblées ont pour objectif de bloquer la croissance et/ou la propagation de la tumeur, en interférant avec les anomalies moléculaires à l'origine du développement ou de la dissémination des cellules cancéreuses. Nous avons donc testé l'effet de la rapamycine, un inhibiteur de la voie mTOR. Ce traitement ralentit la prolifération et favorise la mort des cellules tumorales dans les surrénales des souris transgéniques. Après 3 mois de traitement, une réduction significative du volume tumoral est constatée. Elle s'associe à une normalisation des taux de corticostérone.

Le modèle AdTAg est le premier modèle murin de corticosurréalome mimant la pathologie humaine. Il va donc permettre de préciser les mécanismes de progression tumorale et notamment de dissémination métastatique. De plus, le modèle AdTAg pourra être utilisé pour la réalisation d'essais thérapeutiques précliniques. Les résultats obtenus avec une thérapie ciblant la voie mTOR dans le modèle murin de CS sont prometteurs. L'utilisation de ces molécules pourrait donc être envisagée dans le traitement du CS humain.

Autres laboratoires partenaires

CHU de Clermont-Fd: Service d'Endocrinologie, Diabétologie & maladies Métaboliques, Service d'Anatomopathologie.

Hôpital Cochin, APHP: Centre de référence Maladie rares de la Surrénale

Institut Cochin: INSERM U1016, CNRS UMR8104

Idées "pour en savoir plus"

Les thérapies ciblées dans le traitement du cancer : état des lieux en 2015. Institut national du cancer. E-cancer.fr

Qu'est ce qu'une thérapie ciblée ? Institut national du cancer. E-cancer.fr

RÉFÉRENCE

P53/Rb inhibition induces metastatic adrenocortical carcinomas in a preclinical transgenic model.
Batisse-Lignier M, Sahut-Barnola I, Tissier F, Dumontet T, Mathieu M, Drelon C, Pointud JC, Damon-

La Minute Recherche



minute recherche

Pour être en prise directe avec la recherche de l'Université Clermont Auvergne, le comité éditorial pluridisciplinaire de La Minute Recherche vous propose, tous les quinze jours, le résumé vulgarisé d'une publication de moins de 6 mois.

Pour tout renseignement

Centre de Diffusion de la Culture Scientifique Technique et Industrielle

Courriel : dcsti@uca.fr(mailto:dcsti%40uca%2Efr)

Tél. : 04 73 17 72 10

<https://www.uca.fr/recherche/sciences-et-societe/la-minute-recherche/un-modele-murin-inedit-de-cancer-cortico-surrenalien-pour-developper-des-strategies-de-therapies-ciblees>(<https://www.uca.fr/recherche/sciences-et-societe/la-minute-recherche/un-modele-murin-inedit-de-cancer-cortico-surrenalien-pour-developper-des-strategies-de-therapies-ciblees>)