

# Endocrinologie moléculaire et cellulaire des cancers

Unité 540 Inserm/Université de Montpellier I

## Directeur

Françoise Vignon, directeur de recherche

## Effectif

78

## Objectifs

Les projets scientifiques sont focalisés sur les grands problèmes de santé publique que représentent les cancers hormono-dépendants (sein, prostate, ovaire et endomètre), les perturbateurs endocriniens environnementaux et leurs interférences dans le développement et la cancérogenèse, et enfin les traitements hormonaux substitutifs des troubles de la ménopause et leurs conséquences en cancérologie.

Les enjeux de ces recherches sont d'améliorer le diagnostic et la détection des tumeurs des différents tissus cibles des hormones sexuelles, d'affiner leur pronostic, d'optimiser les traitements existants (cancers, troubles ménopause) en rationalisant l'utilisation de molécules à activité tissulaire sélective (SERM), et surtout de proposer de nouvelles stratégies thérapeutiques.

## Coordonnées

Inserm U540  
60, rue de Navacelles  
34090 Montpellier  
Téléphone :  
04 67 04 37 60  
Télécopie :  
04 67 54 05 98  
Courriel :  
u540@montp.inserm.fr

## Thèmes de recherche

### Récepteurs nucléaires et transcription

Les récepteurs nucléaires (RN) forment une famille de facteurs de transcription impliqués dans des processus physiologiques (développement, métabolisme, reproduction...) ou pathologiques (cancers hormono-dépendants, obésité...). En réponse à des ligands naturels ou environnementaux, les RN recrutent différents types de corégulateurs transcriptionnels et contrôlent l'expression de nombreux gènes cibles. Notre objectif est l'étude, au niveau moléculaire et cellulaire, des mécanismes d'action de certains RN (œstrogènes, acide rétinolique, androgènes) dans des modèles de lignées cancéreuses humaines pour comprendre les phénomènes de spécificité tissulaire ou de résistance à l'hormonothérapie. Les axes de recherches portent sur l'étude : 1) des cofacteurs transcriptionnels et du rôle des modifications post-traductionnelles dans la signalisation hormonale; 2) des mécanismes d'inactivation des gènes par les anticœstrogènes dans des modèles originaux de cellules cancéreuses mammaires résistantes; 3) des interférences entre les voies de transduction intracellulaire associées aux œstrogènes ou aux facteurs de croissance; 4) des activités de ligands environnementaux des RN à l'aide de modèles cellulaires bioluminescents.

### Pathologie moléculaire du récepteur des androgènes

L'activité de ce groupe est centrée sur l'analyse de l'action des androgènes dans les cellules cibles, plus particulièrement sur l'étude de la liaison structure-fonction du récepteur des androgènes (RA) dans des modèles pathologiques tels que les insensibilités aux androgènes associées aux ambiguïtés sexuelles mais aussi au cancer de la prostate. L'étude de l'influence de mutations du RA retrouvées dans des cellules de cancer de prostate devrait permettre de mieux comprendre, d'une part, le mécanisme d'action des agonistes et antagonistes androgéniques, d'autre part, le rôle des cofacteurs transcriptionnels dans le développement de ce type de cancers.

### Gènes cibles des œstrogènes et cancers

À l'aide de modèles de cellules mammaires humaines immortalisées ou cancéreuses et de systèmes *in vivo* de xénogreffes sur souris athymiques, nous étudions des gènes qui interviennent dans les fonctions cellulaires importantes en cancérogenèse et dans la progression métastatique. Différents types de gènes sont l'objet de nos recherches : les récepteurs  $\alpha$  et  $\beta$  des œstrogènes qui régulent l'apoptose, la prolifération et l'invasivité tumorales; une protéase, la cathepsine D, marqueur de mauvais pro-

nostic des cancers du sein, qui agit sur plusieurs activités biologiques dans ces tumeurs (prolifération, angiogenèse, invasion, apoptose); une protéine tyrosine phosphatase, PTP11 (gène PTPN13) dont l'expression est régulée par les anticœstrogènes et qui induit l'apoptose dans les tumeurs; une chimiokine, l'interleukine-8, et un proto-oncogène, Fra-1, qui sont associés à l'agressivité tumorale mammaire et/ou ovarienne. De nouvelles stratégies thérapeutiques des tumeurs solides sont envisagées en agissant sur ces différents gènes d'intérêt (vecteurs adénoviraux, peptides compétiteurs, activation de régulateurs endogènes).

### Recherches cliniques et physio-pathologiques sur les cancers hormono-régulés

Cette recherche d'interface concerne la cancérogenèse de deux organes féminins : le sein (carcinome *in situ* - CIS -, tumeur invasive) et l'ovaire. Pour les CIS, un test de dépistage est mis au point, basé sur l'analyse des profils protéiques sériques de patients et leur phénotypage moléculaire est réalisé sur des banques de tissus fixés en paraffine (nouveaux fixateurs, microdissection laser). Dans les tumeurs invasives, de nouveaux marqueurs prédictifs de la résistance aux anticœstrogènes (tamoxifène) et aux anti-aromatases (collaboration CRLC Val d'Aurelle, Montpellier) sont définis. Le récepteur  $\beta$  des œstrogènes, dont la baisse d'expression est associée à la cancérogenèse dans de nombreux tissus sensibles aux hormones sexuelles, comme l'ovaire, est ciblé pour proposer une nouvelle approche thérapeutique de ces cancers agressifs.

### Métabolisme et cancer (Equipe Avenir Inserm)

Les connaissances acquises des processus métaboliques, mais aussi de la régulation de la prolifération cellulaire, ont permis d'établir un projet de recherche intégrative entre le métabolisme et le cancer. Le premier axe de recherche se focalise sur la participation de PPAR $\gamma$ , un membre de la famille des récepteurs nucléaires, dans les processus prolifératifs. Outre son rôle reconnu dans la différenciation cellulaire, PPAR $\gamma$  est sur-exprimé dans un grand nombre de cancers, notamment le cancer de la prostate. Dans un premier temps, nous étudions les effets de l'activation du PPAR $\gamma$  ainsi que les mécanismes moléculaires impliqués dans la croissance et le développement du cancer de la prostate. Le but final de ce projet est la mise au point d'un nouveau traitement pour ce cancer. Le deuxième axe de recherche issu de cette approche intégrative vise à impliquer les régulateurs du cycle cellulaire (complexes cycline/cdk) dans les processus métaboliques.