

## Cancer du sein : des chercheurs rennais découvrent une nouvelle piste thérapeutique pour prévenir les risques de métastases et de rechute

Membre du réseau « Canaux ioniques et cancer » du Cancéropôle Grand Ouest, l'équipe de Patrick Legembre (*Inserm - UMR 1085*) de l'Université de Rennes 1 a mis en évidence l'implication d'une molécule, le cl-CD95L, dans l'apparition de métastases dans certains cancers du sein dits "triples négatifs". Portant sur les mécanismes d'action de cette molécule, cette étude montre qu'il est possible non seulement d'identifier les patientes sujettes à un fort risque de métastases et de rechutes grâce au dosage du cl-CD95 dans leur sérum, mais également de mettre au point un traitement adapté pour réduire ce risque. Ces résultats font l'objet d'une publication dans la revue internationale *Cancer Research*.

En 2012, 48 000 femmes<sup>1</sup> ont été touchées par un cancer du sein. Parmi les différents sous-types de cancers du sein qui existent, 10 à 20 % sont dits "triples négatifs". Particulièrement agressifs, ils sont associés à des taux de rechutes importants, à un mauvais pronostic, à une augmentation du risque de métastases et à de faibles alternatives thérapeutiques. C'est dans ce contexte que l'équipe de Patrick Legembre s'est penchée sur l'étude des mécanismes moléculaires et cellulaires pouvant conduire à l'apparition de ces métastases.

### Le cl-CD95L, un marqueur du risque de métastases et de rechute

*"Nous savions déjà que l'activation du récepteur CD95, un récepteur présent à la membrane de nombreux types cellulaires, par son ligand CD95L pouvait favoriser la survie des cellules cancéreuses, notamment du foie et des ovaires, en activant leur prolifération », explique Patrick Legembre. Dans cette nouvelle étude, nous montrons que ce ligand CD95L sous sa forme soluble appelée cl-CD95L, est également impliqué dans l'apparition des métastases dans les cancers du sein triples négatifs en ce qu'il favorise la migration cellulaire".*

Retrouvé en très grande quantité dans le sérum des patientes atteintes d'un cancer du sein triple négatif par rapport à un cancer non triple négatif, le cl-CD95L se comporte, d'après les résultats de ces travaux, comme un marqueur pronostique puissant associé au risque de développer des métastases chez ces patientes. *"Le dosage du cl-CD95L chez les patientes pourrait ainsi permettre d'estimer lors du diagnostic, le risque que présente une patiente de développer une métastase et donc de rechuter ",* souligne Patrick Legembre.

### Des mécanismes qui favorisent la migration cellulaire et donc les métastases

*"En cas de cancer du sein triple négatif, une enzyme de la famille des métalloprotéases - qu'il nous reste à identifier - agit en clivant (coupant) la molécule CD95L présente à la surface des vaisseaux*

sanguins entourant la masse tumorale. C'est ce clivage du CD95L qui est à l'origine de la production du cl-CD95L (CD95L clivé de forme soluble)", explique Patrick Legembre. Le cl-CD95L ainsi généré peut alors se fixer sur le récepteur CD95 entraînant deux mécanismes mis en cause dans la migration des cellules cancéreuses mammaires triples négatives : l'ouverture d'un canal ionique membranaire appelé Orai1 qui provoque une entrée de calcium à l'intérieur de la cellule suivie d'une cascade de réactions enzymatiques (voie PI3K(p110β)/Akt), et l'activation d'un autre récepteur, le récepteur de facteur de croissance épidermique EGFR (indépendamment de son ligand naturel, le EGF). L'induction de ces deux voies de signalisation cellulaire va favoriser le processus métastatique dans les cancers du sein triple négatifs.

### **Des applications cliniques prometteuses**

Ces résultats offrent une nouvelle cible thérapeutique et des perspectives d'applications cliniques. D'après Patrick Legembre, "si le dosage du cl-CD95L dans le sérum d'une patiente atteinte du cancer du sein triple négatif révèle une forte concentration, alors les cliniciens pourraient envisager d'associer au traitement classique par chimiothérapie, une molécule inhibant l'action du récepteur CD95 ». Le risque de métastases en serait alors réduit. Ce co-traitement est d'autant plus envisageable qu'il existe déjà une molécule inhibitrice du CD95 utilisée pour d'autres affections et bien tolérée par les patients.

### **Cette étude a reçu le soutien du Cancéropôle Grand Ouest dans le cadre de l'appel d'offre interne 2012 du Cancéropôle Grand Ouest financé par les régions Bretagne, Centre, Pays de la Loire et Poitou-Charentes.**

Ces travaux ont également été soutenus par les comités départementaux de la Ligue contre le Cancer (Ligue Grand Ouest), et à l'échelle nationale par l'Agence nationale de la recherche (ANR), l'Institut National du Cancer (INCa), l'Inserm et l'Université de Rennes 1. L'équipe du Dr Legembre est labellisée « Ligue Contre le Cancer ».

<sup>1</sup><http://lesdonnees.e-cancer.fr/les-fiches-de-synthese/1-types-cancer/9-cancer-sein/1-epidemiologie-du-cancer-du-sein-en-france-metropolitaine-incidence-et-mortalite.html>

**\* "CD95L cell surface cleavage triggers a pro-metastatic signaling pathway in triple negative breast cancer"** - M. Malleter, S. Tazuin, A. Bessede, R. Castellano, A. Goubard, F. Godey, J. Leveque, P. Jezequel, L. Campion, M. Campone, T. Ducret, G. MacGrogan, L. Debure, Y. Collette, P. Vacher and P. Legembre, *Cancer Research*, sous presse.

Pour consulter la version en ligne de l'article, rendez-vous sur :

<http://cancerres.aacrjournals.org/content/early/2013/09/26/0008-5472.CAN-13-1794.abstract>

### **Contacts Chercheurs et Presse :**

#### **Patrick LEGEMBRE**

Directeur de recherche Inserm UMR 1085, responsable de l'équipe "Récepteurs de mort et échappement tumoral".  
Irset - Université de Rennes 1  
Tél. 02 23 23 48 07  
[patrick.legembre@inserm.fr](mailto:patrick.legembre@inserm.fr)

#### **Christophe VANDIER**

Responsable du réseau « Canaux ioniques et Cancer »  
Inserm UMR 1069  
Boulevard Tonnellé, Tours  
Tél : (33) 2 47 36 60 24  
[christophe.vandier@univ-tours.fr](mailto:christophe.vandier@univ-tours.fr)

#### **Cancéropôle Grand Ouest**

##### **Julie DANET**

Responsable Communication  
Tél : 07 60 41 31 32  
[julie.danet@inserm.fr](mailto:julie.danet@inserm.fr)

##### **Philippe BOUGNOUX**

Directeur scientifique  
Tél : 02 47 47 82 61  
[philippe.bougnoux@inserm.fr](mailto:philippe.bougnoux@inserm.fr)