

## **Vers un traitement efficace des cellules souches de cancer par hadronthérapie**

Les principaux objectifs de ce projet sont, d'une part, de mettre en évidence les mécanismes moléculaires responsables de l'émergence de cellules souches de sarcome. D'autre part, d'identifier de nouvelles stratégies de traitement des sarcomes radiorésistants et chimiorésistants par hadronthérapie.

### **I. Contexte, enjeux et objectifs du projet**

Les sarcomes sont des cancers pouvant apparaître dans la plupart des tissus avec une mortalité relativement importante, une forte probabilité de métastases et un haut niveau de récurrence. Les échecs de traitement des sarcomes peuvent être associés à un groupe spécifique de cellules dans la tumeur (cellules souches de cancer) qui possèdent des capacités de promotion tumorale élevées leur permettant de disperser des métastases et de résister aux radiothérapies et chimiothérapie actuelles. Depuis une vingtaine d'années, quelques centres de recherche d'excellence comme le NIRS au Japon (Chiba) ont mis au point de nouvelles techniques de radiothérapie. Ainsi, les protocoles de radiothérapie non conventionnelle développés depuis 1993 à l'HIMAC (Heavy Ion Medical Accelerator) à Chiba utilisent des ions accélérés comme le carbone pour traiter plus efficacement les cancers radiorésistants. Aujourd'hui, ces techniques sont utilisées dans une dizaine de centre de traitements en Asie et en Europe. Le premier centre français (ARCHADE) est actuellement en construction en Normandie (Caen) à proximité du GANIL (Grand accélérateur National d'Ions Lourds) et accueillera ses premiers patients en 2018.

Si l'utilisation d'ions accélérés améliore considérablement l'approche thérapeutique pour certains sarcomes en combinant les propriétés biologiques uniques des particules et une précision performante, il existe néanmoins de nombreux cas d'échecs qui pourraient être potentiellement limités par de nouvelles modalités de traitement. De plus, l'impact des cellules souches de sarcome exposées aux ions accélérés sur le contrôle tumoral reste non documenté. Cependant, les équipements nécessaires à ce type de recherche ne sont disponibles que dans de rares centres spécialisés comme le NIRS ou dans une moindre mesure le GANIL. L'objectif de ce projet est donc de développer de nouveaux outils d'analyse en reconstruisant in vitro des tissus humains puis de comprendre les mécanismes impliqués dans la résistance des cellules souches de sarcome aux traitements afin de la surpasser. Les bases de nouvelles modalités de traitements combinés seront alors développées. Pour ce faire, il est apparu essentiel de joindre les compétences de plusieurs équipes spécialisées et expérimentées dans l'utilisation médicale des ions accélérés.

Ce projet original s'inscrit dans plus de deux décennies de coopération scientifique entre la Direction des Sciences du Vivant (aujourd'hui Direction de la Recherche Fondamentale) du CEA<sup>1</sup> en France et le NIRS<sup>2</sup> au Japon auxquels s'ajoute l'expertise unique de l'OIST<sup>3</sup> à Okinawa.

---

<sup>1</sup> Commissariat à l'Énergie Atomique et aux Énergies Alternatives

<sup>2</sup> National Institute of Radiological Sciences

<sup>3</sup> Okinawa Institute of Science and Technology Graduate University

## **II. Résultats obtenus à ce jour**

Dans ce projet ambitieux, nous développons des stratégies innovantes qui permettront, à terme, de traiter efficacement les sarcomes des os et du cartilage. Grâce au Partenariat Hubert Curien – Sakura, nous avons pu réaliser avec succès les premières étapes du projet prévues pour la première année de financement. En effet, nous avons pu isoler des cellules souches de sarcome dans des tumeurs cancéreuses agressives (chondrosarcomes de haut grade) et étudier leur résistance à une exposition aux ions carbone accélérés. Au cours de l'année 2017, nous prévoyons d'approfondir substantiellement notre connaissance de ces cellules souches de sarcome puis de développer une nouvelle modalité de traitement permettant de limiter voire d'annihiler leurs capacités de radiorésistance et de dissémination de métastases. Le financement du Partenariat Hubert Curien – Sakura permet aussi des interactions fructueuses entre les équipes en particulier pour les jeunes chercheurs intégrés dans le programme qui peuvent ainsi élargir leurs compétences et leurs réseaux professionnels. Enfin, le Japon a accumulé deux décennies d'expérience et de connaissances sur la radiothérapie non conventionnelle par ions accélérés qui sont ainsi partagées avec l'équipe française.

## **III. Retombées attendues**

Les approches thérapeutiques du projet reposent sur l'identification et le ciblage de la régulation des micro-ARN des cellules souches de sarcome. En effet, la modulation thérapeutique de l'activité des micro-ARN est une voie de recherche émergente qui a démontré récemment un potentiel prometteur en médecine. Coupler cette approche avec des modalités de radiothérapie innovante devrait permettre à l'avenir une prise en charge thérapeutique des sarcomes plus efficace et mieux tolérée.

Yannick Saintigny, Guillaume Varès et Tetsuo Nakajima, chefs de projet du PHC SAKURA 2016