

Fatima Mechta-Grigoriou

Stress et cancer

fatima.mechta-grigoriou@curie.fr

Tél : +33 (0)1 56 24 66 53

**Résultats majeurs des dernières années :**

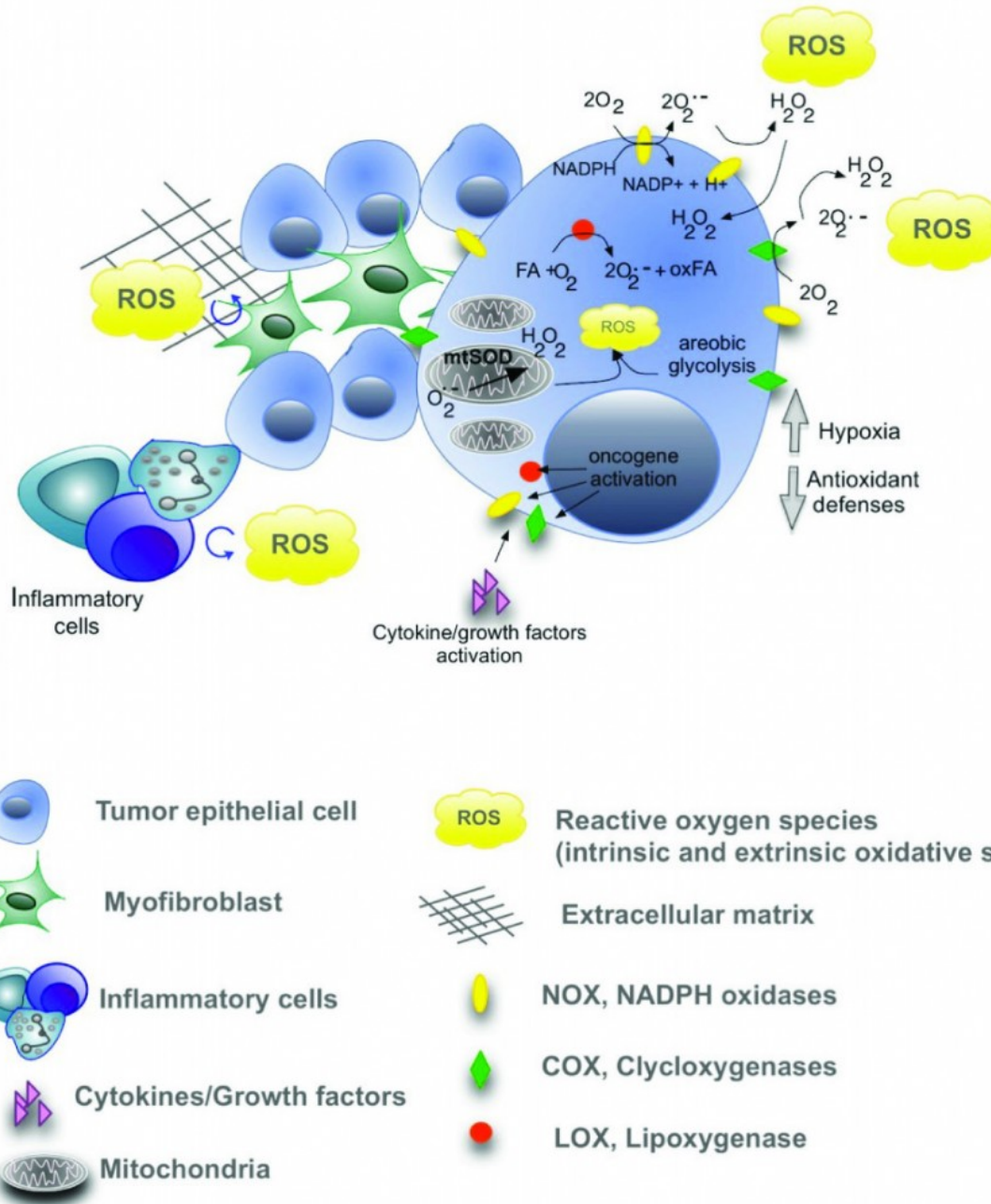
**La plupart des cellules tumorales présentent une production anormalement accrue d'espèces réactives de l'oxygène (ROS). Les études de notre laboratoire « Stress et Cancer » ont pour but de mieux comprendre les causes et les conséquences physiologiques et pathologiques d'un stress oxydant chronique sur le vieillissement et le développement tumoral.**

**1- Stress oxydant chronique, croissance tumorale et propagation métastatique:**

Dans le passé, nous avons mis en évidence qu'un stress oxydant chronique **accélère le vieillissement** en modulant la signalisation dépendante de l'Insuline et en établissant, pour la première fois, le lien entre 2 théories du vieillissement, la théorie oxydative et la théorie insulino-dépendante du vieillissement (Laurent, *Cell Metabolism*, 2008).

Par ailleurs, le cancer étant l'une des pathologies les plus fréquentes du vieillissement, nous nous sommes intéressés à l'impact d'un stress oxydant persistant sur le **développement tumoral**. Nous avons établi qu'un stress oxydant chronique stimule la croissance tumorale et la dissémination métastatique en modifiant en profondeur le **micro-environnement tumoral**, dont les vaisseaux sanguins et les fibroblastes. L'étude de cohortes de patientes atteintes de cancers du sein (Collaboration Dr A. Vincent-Salomon, Chef du service de Pathologie, Institut Curie) a montré la pertinence particulière de ces observations dans les **cancers du sein invasifs de sous-type HER2**. Nous avons démontré que cet effet est dépendant des facteurs pro-angiogéniques HIF (Hypoxia Inducible Factor) et pro-inflammatoires CXCL12. En effet, un stress oxydant chronique stabilise la protéine HIF en conditions normoxiques, générant une angiogenèse tumorale accrue, un stroma inflammatoire et une réaction desmoplastique importante, caractéristiques des cancers du sein invasifs de sous-type HER2 (Gerald, *Cell*, 2004; Toullec, *EMBO Mol. Med.*, 2010; Dahirel, *Cell cycle*, 2013 ; Costa, *Sem. Cancer Biol.*, 2014).

**U830 - Cancer, Hétérogénéité, Instabilité et Plasticité (CHIP)**



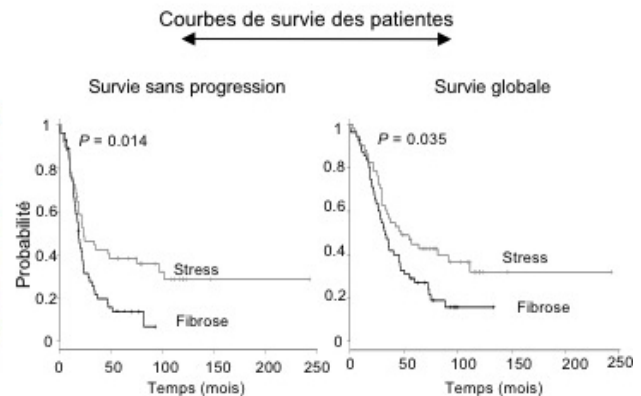
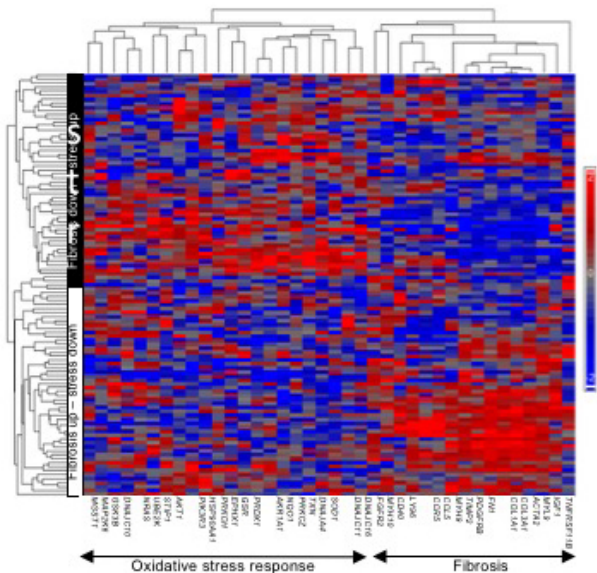
**2- Stress oxydant chronique et réponse à la chimiothérapie:**

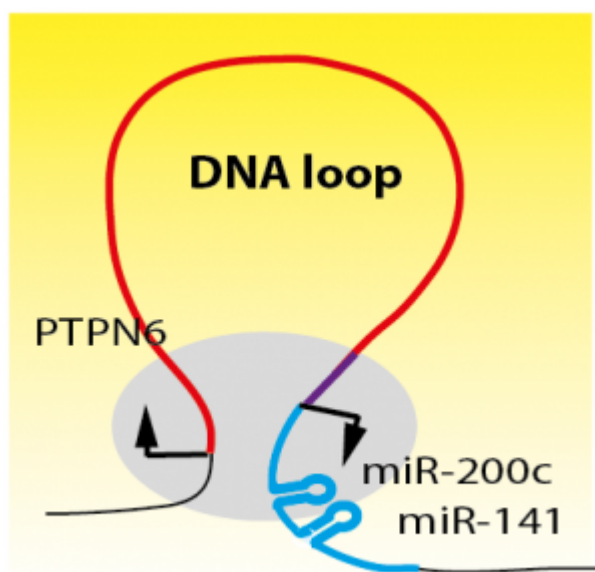
En parallèle de nos travaux sur la croissance tumorale et la propagation métastatique, nous nous sommes intéressés à la **réponse des patients à la chimiothérapie**, en particulier aux agents de type Taxanes et cis-platine, générateurs de ROS et de dommages à l'ADN. Ces cures de traitements chimiothérapeutiques sont à la base des thérapies conventionnelles administrées aux patientes atteintes de cancers du sein triple-négatives et de carcinomes ovariens sévères de

## U830 - Cancer, Hétérogénéité, Instabilité et Plasticité (CHIP)

haut-grade, regroupant les formes les plus agressives de ces deux types de cancers. De façon intéressante, si un stress oxydant chronique stimule la tumorigenèse, nous avons mis en évidence qu'il favorise aussi la réponse à la chimiothérapie.

Un stress chronique, lié à l'expression différentiel d'une famille de micro-RNA (miR-200), module l'expression d'une protéine kinase (p38) et l'activité d'un facteur de transcription (NRF2), régulateurs clefs de la réponse anti-oxydante. Une étude combinée des données de transcriptomes et de miRNAome nous ont ainsi permis d'établir l'impact positif d'un stress oxydant dans la réponse à la chimiothérapie des patientes atteintes d'**adénocarcinomes ovariens séreux de haut grade - HGSOC** (collaboration Drs P. Cottu, oncologue et X. Sastre-Garau, pathologiste) (Mateescu, *Nature Medicine*, 2011; Batista, *Int. J. Biochem & Cell Biol.*, 2013).



**U830 - Cancer, Hétérogénéité, Instabilité et Plasticité (CHIP)**


Compte tenu du rôle majeur de la famille des miR-200 dans la réponse au stress oxydant et la tumorigenèse ovarienne, nous nous sommes intéressés aux **mécanismes de régulation de ces miRNA**. Nous avons découvert que la régulation transcriptionnelle des *miR-200c/141* est une régulation clef pour la synthèse de ces miRNA. De façon intéressante, la transcription des *miR-200c/141* est intimement liée à celle d'un gène situé en amont, *PTPN6*, dans toutes les conditions testées (dont stress oxydant aigu et adénocarcinomes ovariens). En effet, le niveau de transcrits primaires de ces 2 unités génétiques indépendantes (*PTPN6* et *miR-200c/141*) est strictement corrélé. La co-transcription des ARNs primaires *pri-PTPN6* et *pri-miR-141/200c* résulte de 2 mécanismes complémentaires : (1) le **bypass du signal** usuel de polyadénylation du gène *PTPN6* ; (2) une **boucle intergénique d'ADN** génomique entre les promoteurs du gène *PTPN6* et de l'unité codant pour les *miR-200c/141* (Batista, *Nature Communications*, 2016).

**3- Inhiber l'autophagie afin d'améliorer l'efficacité de la chimiothérapie (Adryamicin / Cyclophosphamide) dans les cancers du sein Triple-Négatif**

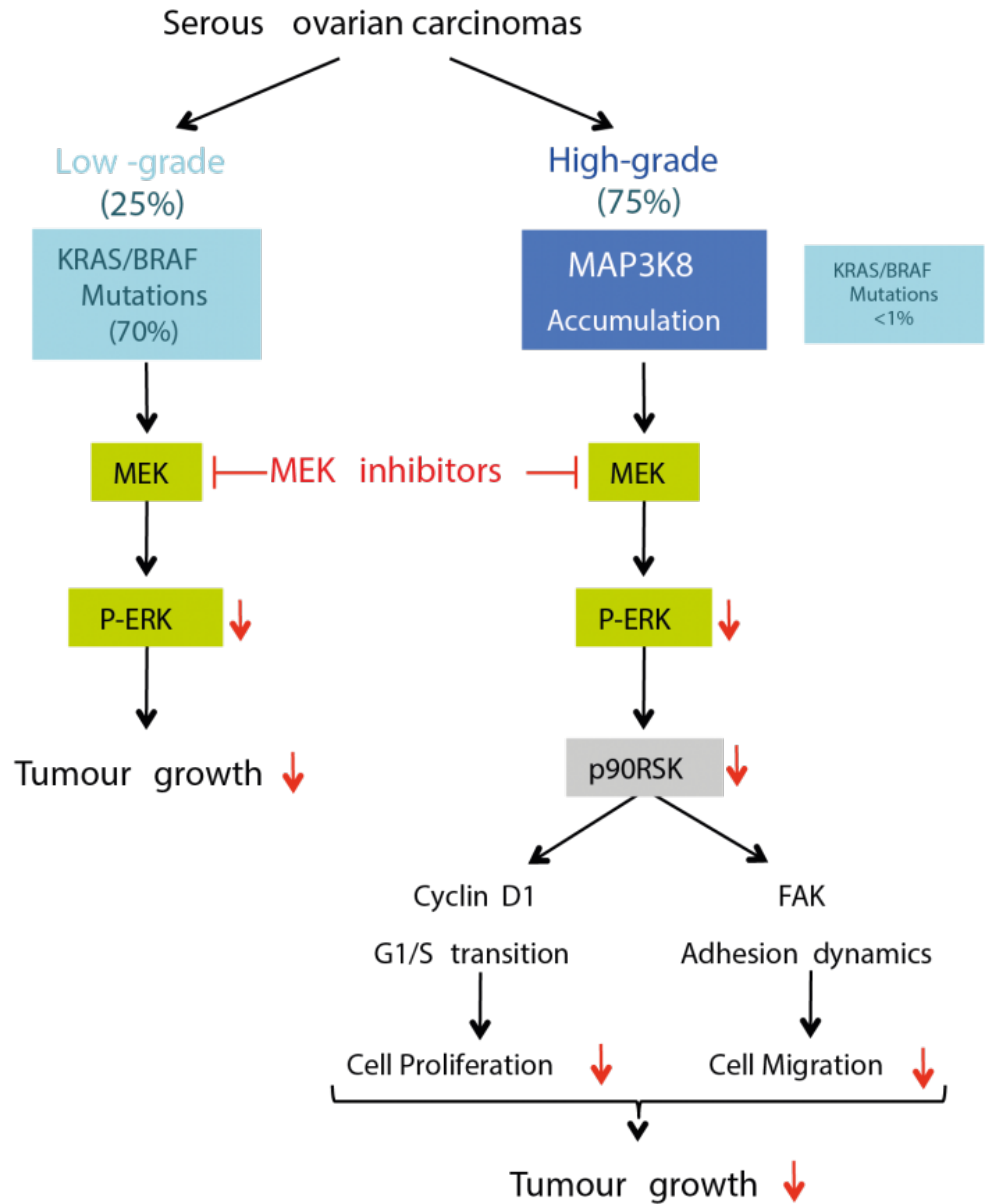
Dans les cancers du sein (collaboration Dr A. Vincent-Salomon), nous avons démontré que **l'autophagie**, processus clef de la réponse cellulaire **anti-stress**, est un facteur essentiel de la chimiorésistance des **cancers du sein triple-négatifs (TN)**. Ainsi, il est bien connu que 50% des patientes TN présentent une récurrence rapide, liée à une résistance intrinsèque à la chimiothérapie. Nous avons démontré que cette résistance chez ces patientes est associée à une activité autophagique accrue. Inhiber l'autophagie chez ces patientes, en combinaison avec les traitements conventionnels Adryamicin / cyclophosphamide, présente donc un intérêt thérapeutique certain (Lefort, *Autophagy*, 2014).

**4- MAP3K8 / COT est un nouveau marqueur prédictif de l'efficacité potentielle des anti-MEK dans les cancers ovariens de haut grade.**

**U830 - Cancer, Hétérogénéité, Instabilité et Plasticité (CHIP)**

Les cancers de l'ovaire de haut-grade sont des cancers à détection tardive et au pronostic sombre. De nouvelles stratégies thérapeutiques sont donc intéressantes. Or, un sous-groupe de patientes se caractérise par l'accumulation d'une protéine **MAP3K8 / COT** qui active constitutivement la voie **MEK/ERK** (sans mutation des oncogènes *RAS/RAF*, observés majoritairement dans les cancers ovariens de bas grade). MAP3K8 et l'activation en aval de MEK contrôlent la prolifération et la migration cellulaires en régulant des acteurs clefs de la transition G1/S et la dynamique d'adhésion. Par ailleurs, MAP3K8 présente une valeur prédictive intéressante de l'efficacité des inhibiteurs de MEK et soulignent l'intérêt potentiel de ces anti-MEK dans les cancers ovariens de haut-grade, alors qu'ils sont pour l'instant testés dans les cancers ovariens de bas-grade muté pour les oncogènes *RAS/RAF*. En conclusion, nos données identifient un sous-groupe de patientes atteintes de cancers de l'ovaire de haut-grade qui accumule la protéine MAP3K8 et pour lesquelles il pourraient y avoir un avantage thérapeutique à être traitées avec des inhibiteurs de la voie MEK (Gruosso, *Nature Communications.*, 2015; Brevet : EP14306434, 2015).

**U830 - Cancer, Hétérogénéité, Instabilité et Plasticité (CHIP)**



## Publications clés

Année de publication : 2020

---

Floriane Pelon, Brigitte Bourachot, Yann Kieffer, Ilaria Magagna, Fanny Mermet-Meillon, Ana Costa, Anne-Marie Givel, Youmna Attieh, Jorge Barbazan, Laetitia Fuhrmann, Stéphanie Descroix, Danijela Vignjevic, Pascal Silberzan, Isabelle Bonnet, Claire Bonneau, Maria Carla Parrini, Anne Vincent-Salomon & Fatima Mechta-Grigoriou (2020 Jan 21)

**Cancer-associated fibroblast heterogeneity in axillary lymph nodes drives metastases in breast cancer through complementary mechanisms**

*Nature Communication* : 11 : 1-20 : [DOI : 10.1038/s41467-019-14134-w](https://doi.org/10.1038/s41467-019-14134-w)

Année de publication : 2019

---

G Gentric, Y Kieffer, V Mieulet, O Goundiam, C Bonneau, F Nemati, I Hurbain, G Raposo, T Popova, MH Stern, V Lallemand-Breitenbach, S Müller, T Cañeque, R Rodriguez, A Vincent-Salomon, H de Thé, R Rossignol, F Mechta-Grigoriou (2019 Jan 5)

**PML-Regulated Mitochondrial Metabolism Enhances Chemosensitivity in Human Ovarian Cancers**

*Cell Metabolism*

Année de publication : 2018

---

Givel AM, Kieffer Y, Scholer-Dahirel A, Sirven P, Cardon M, Pelon F, Magagna I, Gentric G, Costa A, Bonneau C, Mieulet V, Vincent-Salomon A, Mechta-Grigoriou F (2018 Mar 13)

**miR200-regulated CXCL12 $\beta$  promotes fibroblast heterogeneity and immunosuppression in ovarian cancers.**

*Nature communications* : [DOI : 10.1038/s41467-018-03348-z](https://doi.org/10.1038/s41467-018-03348-z).

Costa A, Kieffer Y, Scholer-Dahirel A, Pelon F, Bourachot B, Cardon M, Sirven P, Magagna I, Fuhrmann L, Bernard C, Bonneau C, Kondratova M, Kuperstein I, Zinovyev A, Givel AM, Parrini MC, Soumelis V, Vincent-Salomon A, Mechta-Grigoriou F (2018 Mar 12)

**Fibroblast Heterogeneity and Immunosuppressive Environment in Human Breast Cancer.**

*Cancer Cell* : 463-479 : [DOI : 10.1016/j.ccell.2018.01.011](https://doi.org/10.1016/j.ccell.2018.01.011)

Année de publication : 2017

---

Gentric G, Mieulet V, Mechta-Grigoriou F (2017 Mar 20)

**Heterogeneity in Cancer Metabolism: New Concepts in an Old Field.**

*Antioxidants & Redox Signaling* : 26 : [DOI : 10.1089/ars.2016.6750](https://doi.org/10.1089/ars.2016.6750)



Lefort, A Thuleau, Y Kieffer, P Sirven, I Bieche, E Marangoni, A Vincent-Salomon & F Mehta-Grigoriou (2017 Mar 2)

**CXCR4 inhibitors could benefit to HER2 but not to triple-negative breast cancer patients**

*Oncogene* : 1211-1222 : [DOI : 10.1038](https://doi.org/10.1038)