



Thierry Dubois  
Chef d'équipe

thierry.dubois@curie.fr  
Tél : +33 1 56 24 62 50

## **L'objectif du laboratoire est de mieux comprendre la pathologie moléculaire des cancers du sein, en particulier des cancers du sein triple-négatifs, pour identifier et valider des cibles thérapeutiques.**

Les cancers du sein représentent le premier cancer chez la femme avec environ 50000 nouveaux cas par an en France. D'une manière globale, l'efficacité de leur prise en charge thérapeutique s'est considérablement améliorée au cours de ces dernières années. Néanmoins, un sous-groupe de patientes, porteuses du cancer du sein dit «triple-négatifs» (TNBC), en raison de l'absence d'expression des récepteurs aux œstrogènes et à la progestérone, et de la surexpression du récepteur Her2, conserve un pronostic défavorable. En effet, ces cancers TNBC sont caractérisés par une forte réponse aux chimiothérapies conventionnelles utilisées en première intention, mais également par un risque très élevé de rechutes et de dissémination métastatique. Cette évolution particulière des cancers TNBC témoigne de la résistance de certaines cellules tumorales aux traitements utilisés aujourd'hui. L'identification de nouvelles cibles thérapeutiques pour contourner la résistance aux chimiothérapies et ainsi augmenter le taux de survie des patientes avec un cancer TNBC reste une priorité en oncologie.

Notre objectif est d'identifier et de valider des cibles thérapeutiques pour proposer de nouveaux moyens de traiter les cancers TNBC. Pour cela, nous avons analysé une cohorte de 200 échantillons comprenant des biopsies des différents groupes de cancer du sein, des tissus sains de sein, et des lignées cellulaires TNBC. Les données obtenues (ADN, ARN, microARN, protéine) ont été analysées en collaboration avec l'[Unité de Bioinformatique U900](#) de l'Institut Curie, dans le but de fournir des listes de cibles thérapeutiques candidates.

Notre équipe s'est concentrée sur plusieurs de ces cibles pour des études de validation plus poussées, en particulier les kinases PI3K/AKT, TTK et PLK1 (voir figure 1), ainsi que la protéine TIPIN qui joue un rôle dans la réplication de l'ADN. Nos résultats ont permis de déboucher, à l'automne 2015, sur un essai clinique de phase I avec un inhibiteur contre la protéine kinase TTK. Actuellement, notre équipe se concentre sur l'étude de la voie de signalisation Wnt, et des protéines arginine méthyltransférases.

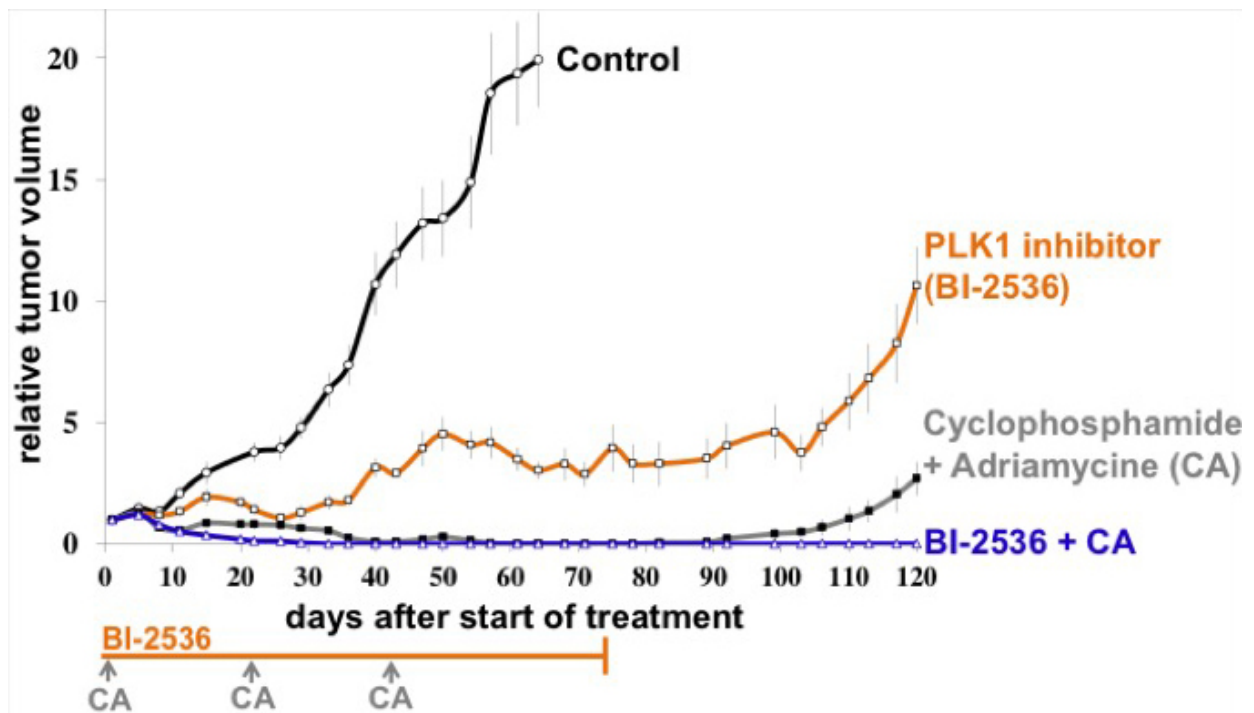


Figure 1 : L'inhibition de PLK1, en combinaison avec une chimiothérapie, empêche la tumeur de récidiver dans un modèle PDX de cancer TNBC. Le traitement d'un modèle PDX (Patient-derived Xenograft) de cancer TNBC, avec une chimiothérapie utilisée pour traiter les patientes avec un cancer TNBC (cyclophosphamide + adriamycine), conduit d'abord à une rémission complète de la tumeur puis à sa récurrence une fois le traitement terminé (trait gris). Le traitement des souris avec un inhibiteur anti-PLK1 (BI-2536) conduit à la stabilisation de la taille de la tumeur, puis à sa croissance après arrêt du traitement (trait orange). Par contre, la combinaison chimiothérapie + BI-2536 (trait bleu) induit 100% de réponse complète, et surtout empêche la récurrence une fois le co-traitement terminé, sans récurrence observée au 200ème jour (Maire et coll., Cancer Research, 2013).

## Publications clés

Année de publication : 2021

Samyuktha Suresh, Solène Huard, Thierry Dubois (2021 Jan 24)

**CARM1/PRMT4: Making Its Mark beyond Its Function as a Transcriptional Coactivator.**

Trends in cell biology : [DOI : 10.1016/j.tcb.2020.12.010](https://doi.org/10.1016/j.tcb.2020.12.010)

**Année de publication : 2020**

---

Olivier Zajac, Renaud Leclere, André Nicolas, Didier Meseure, Caterina Marchiò, Anne Vincent-Salomon, Sergio Roman-Roman, Marie Schoumacher, Thierry Dubois (2020 Jan 23)

**AXL Controls Directed Migration of Mesenchymal Triple-Negative Breast Cancer Cells.**

*Cells* : DOI : [10.3390/cells9010247](https://doi.org/10.3390/cells9010247)

**Année de publication : 2019**

---

Mathilde Vinet, Samyuktha Suresh, Virginie Maire, Clarisse Monchecourt, Fariba Némati, Laetitia Lesage, Fabienne Pierre, Mengliang Ye, Auriane Lescure, Amélie Brisson, Didier Meseure, André Nicolas, Guillem Rigai, Elisabetta Marangoni, Elaine Del Nery, Sergio Roman-Roman, Thierry Dubois (2019 Apr 9)

**Protein arginine methyltransferase 5: A novel therapeutic target for triple-negative breast cancers.**

*Cancer medicine* : 2414-2428 : DOI : [10.1002/cam4.2114](https://doi.org/10.1002/cam4.2114)

**Année de publication : 2015**

---

Sylvie Maubant, Bruno Tesson, Virginie Maire, Mengliang Ye, Guillem Rigai, David Gentien, Francisco Cruzalegui, Gordon C Tucker, Sergio Roman-Roman, Thierry Dubois (2015 Apr 8)

**Transcriptome analysis of Wnt3a-treated triple-negative breast cancer cells.**

*PloS one* : e0122333 : DOI : [10.1371/journal.pone.0122333](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0122333)

**Année de publication : 2013**

---

Virginie Maire, Céline Baldeyron, Marion Richardson, Bruno Tesson, Anne Vincent-Salomon, Eléonore Gravier, Bérengère Marty-Prouvost, Leanne De Koning, Guillem Rigai, Aurélie Dumont, David Gentien, Emmanuel Barillot, Sergio Roman-Roman, Stéphane Depil, Francisco Cruzalegui, Alain Pierré, Gordon C Tucker, Thierry Dubois (2013 May 24)

**TTK/hMPS1 is an attractive therapeutic target for triple-negative breast cancer.**

*PloS one* : e63712 : DOI : [10.1371/journal.pone.0063712](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0063712)

**Année de publication : 2012**

---

Virginie Maire, Fariba Némati, Marion Richardson, Anne Vincent-Salomon, Bruno Tesson, Guillem Rigai, Eléonore Gravier, Bérengère Marty-Prouvost, Leanne De Koning, Guillaume Lang, David Gentien, Aurélie Dumont, Emmanuel Barillot, Elisabetta Marangoni, Didier Decaudin, Sergio Roman-Roman, Alain Pierré, Francisco Cruzalegui, Stéphane Depil, Gordon C Tucker, Thierry Dubois (2012 Nov 13)



**Polo-like kinase 1: a potential therapeutic option in combination with conventional chemotherapy for the management of patients with triple-negative breast cancer.**

*Cancer research* : 813-23 : [DOI : 10.1158/0008-5472.CAN-12-2633](https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-12-2633)