



Nicolae Ghinea

Chef d'équipe

nicolae.ghinea@curie.fr

Tél : +33 1 56 24 65 94

Le traitement du cancer par l'intermédiaire du récepteur de l'hormone folliculo-stimulante, un marqueur de système vasculaire tumoral périphérique

La compréhension moléculaire améliorée du cancer humain a abouti à l'identification des différentes cibles de cellules cancéreuses pour les interventions thérapeutiques.

Malheureusement, l'hétérogénéité de la tumeur entrave le ciblage spécifique de la tumeur. Le problème de l'hétérogénéité de la tumeur est supposée être réduite en ciblant le système vasculaire associé à une tumeur. Celui-ci, un élément ubiquitaire d'un cancer, est essentielle pour la croissance tumorale et les métastases. Par conséquent, priver ainsi d'une tumeur à partir de son oxygène et des nutriments, soit en empêchant la formation de nouveaux vaisseaux (angiogenèse), ou en perturbant les vaisseaux déjà présents dans le noyau des tumeurs («thérapie anti-vasculaire»), qui semble être une modalité thérapeutique efficace en oncologie. (Agents de ciblage vasculaire pour le traitement du cancer sont conçus pour provoquer un arrêt rapide et sélective des vaisseaux sanguins des tumeurs).

Cependant, l'efficacité de ces thérapies est sensiblement compromise par l'incapacité des médicaments pour tuer complètement les cellules tumorales situées à la périphérie de la masse tumorale. Par conséquent, le futur de la thérapie anti-cancer vasculaire peut dépendre de la recherche de nouvelles cibles sur les vaisseaux périphériques qui établissent des connexions entre le système circulatoire sanguin normal et les vaisseaux sanguins principaux de la tumeur. La présence de marqueurs de cellules endothéliales spécifiques exposées sur la surface luminale des vaisseaux périphériques de tumeur peut offrir une opportunité pour la livraison spécifique de marqueur de médicaments de navires perturbateurs (figure 1).

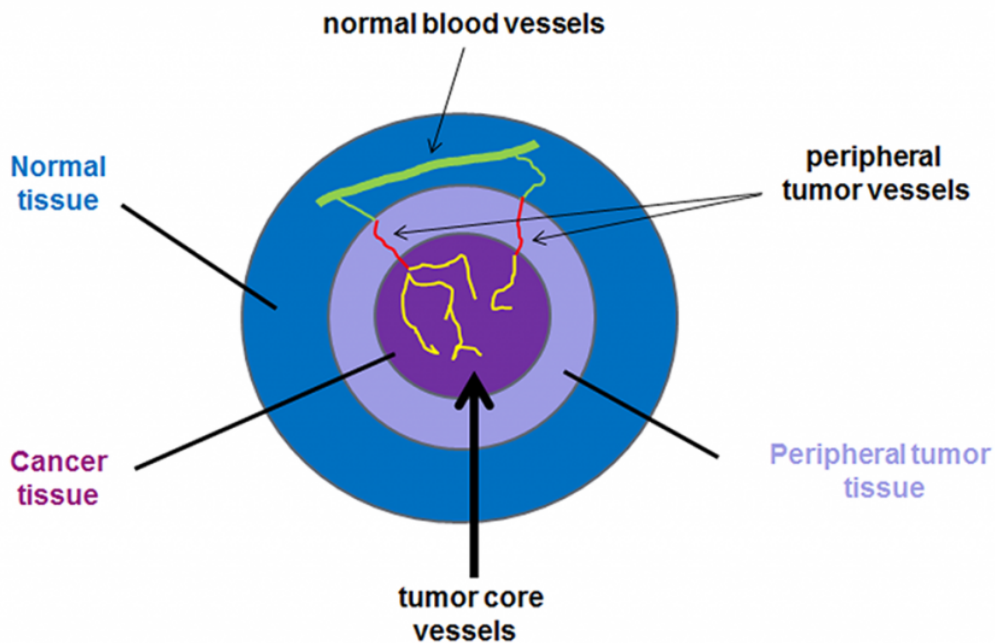


Figure 1: la destruction de la tumeur périphérique vaisseaux sanguins (dessinée en rouge) pourrait par un traitement efficace en oncologie

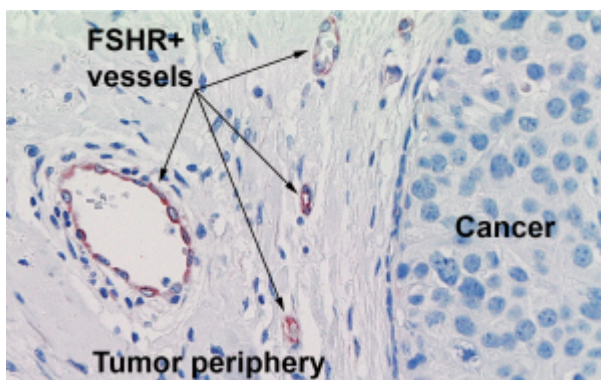


Figure 2 : les vaisseaux sanguins à la périphérie de la tumeur expriment FHR

Nous avons obtenu la preuve que ce soit le cas pour FSHR, un récepteur lié à la protéine G qui se lie FSH, une hormone clé dans la reproduction des mammifères. FSH a été montré pour être exprimé de manière sélective sur la surface luminale des vaisseaux sanguins d'une tumeur. Une caractéristique générale des vaisseaux sanguins qui expriment la FSHR endothéliale est qu'ils sont situés à la périphérie des tumeurs (figure 2). Nous avons également constaté que les tumeurs produites chez des souris nude après une injection sous-cutanée d'une lignée de cellules du cancer de la prostate humaine révèle une forte coloration de la FSHR dans les tumeurs des vaisseaux sanguins périphériques. Dans ce modèle, nous avons montré également qu'un ligand FSHR nanoparticulaire est internalisé dans les cellules endothéliales de la tumeur.

This observation confirms the feasibility of anti-vascular therapy by agents that require binding

and internalization, like FSHR ligand-toxin conjugates.

We propose to synthesize anti-vascular therapeutic agents and to verify their efficacy in preclinical cancer models. The agents will contain a targeting component linked to a cell-toxic component. The targeting moiety consists in a highly specific anti-FSHR monoclonal antibody. The targeting component consists in a plant toxin and/or a cytotoxic drug. The components will be joined by covalent coupling or as a chimeric protein. The ability of the agents to bind to the target and to induce cell death will be tested in endothelial cell cultures that express FSHR. Subsequently the agents will be tested in nude mice that carry xenograft human breast tumors, ovarian cancer, and colon cancer.

We will also investigate the effects of the agents that can block the endothelial FSH/FSHR signaling on the tumor vessels, their efficacy of inhibiting tumor growth as well as the lack of adverse effects on normal tissues.