

## SOUTIEN FINANCIER D'UN PROJET DE RECHERCHE

# 420 059 € pour la recherche sur le cancer du cerveau

---

**L**a Fondation Cancer soutient un projet de recherche du Dr Sabrina Fritah du Département d'Oncologie du Luxembourg Institute of Health (LIH) sur le glioblastome, une tumeur cérébrale des plus agressives. Ce projet a pour but de caractériser la fonction biologique de molécules encore peu étudiées et d'évaluer leur potentiel ciblage thérapeutique en combinaison avec la chimiothérapie.

**Dr Sabrina Fritah**  
Chercheuse au LIH

---



### **Investiguer la résistance à la chimiothérapie dans les cancers du cerveau**

Le glioblastome est le cancer cérébral le plus fréquent, qui se développe de manière spontanée ou correspond à l'évolution d'une tumeur plus ancienne. Malgré une approche thérapeutique qui comprend une chirurgie de la tumeur associée à de la radio- et chimiothérapie, le glioblastome reste un cancer avec un mauvais pronostic et un taux de récurrence élevé. La chimiothérapie induit une amélioration de la survie des patients, mais certaines cellules de glioblastome possèdent ou acquièrent rapidement des propriétés qui les rendent résistantes. Comprendre les mécanismes qui distinguent les cellules répondeuses (ou non) au traitement est un axe important de la recherche en cancérologie.

Auparavant, le dogme prévalent était que les gènes, qui sont des fragments d'ADN, sont transcrits en ARN messagers, des copies transitoires de l'ADN, qui servent ensuite à la production de protéines. Les gènes codants pour des protéines ne représentent cependant qu'environ 2% du génome. Le reste du génome a longtemps été considéré comme « silencieux » donc sans rôle apparent. Les avancées technologiques de la dernière décennie sur le séquençage ont permis de découvrir qu'environ 70% du génome humain s'exprimait en ARN, la majeure partie sous la forme de longs acides ribonucléiques non-codants (lncRNAs).

Ces molécules suscitent un intérêt croissant en recherche biomédicale par leur rôle de régulateur au sein des cellules. Les lncRNAs agissent sur la structure de l'ADN, sur l'abondance et l'activité des ARNs et des protéines. On sait aussi depuis peu que l'expression des lncRNAs est largement altérée dans les cancers, et que certains peuvent servir en tant que biomarqueurs pour le diagnostic même de la maladie. Au niveau biologique, on ne connaît la fonction que d'un nombre limité de lncRNAs, mais ceux-ci contrôlent des fonctions cellulaires importantes et variées, telles que la croissance, la migration, ou encore la mort cellulaire.

La Fondation Cancer a décidé de soutenir un projet de recherche qui a pour but de caractériser la fonction biologique de

deux lncRNAs dans les tumeurs malignes du cerveau et d'évaluer leur potentiel ciblage thérapeutique. Ce projet sera réalisé au sein du laboratoire NorLux de Neuro-Oncologie du LIH, dirigé par le Prof. Simone Niclou, spécialiste internationalement reconnue pour ses travaux sur les glioblastomes. Le laboratoire est notamment expert dans le développement de modèles animaux appropriés à l'étude préclinique des tumeurs cérébrales. Le projet subventionné sera mené par le Dr Sabrina Fritah, diplômée en épigénétique (Université de Grenoble), qui a rejoint le laboratoire après un post-doctorat pour appliquer sa thématique de recherche aux tumeurs du cerveau.

Les travaux préliminaires de l'unité de recherche indiquent que de nombreux lncRNAs sont altérés par la chimiothérapie, et ceci de manière différente entre des cellules sensibles ou résistantes au traitement. Une première étape du projet aura pour objectif de caractériser le mécanisme d'action des deux lncRNAs dans le cerveau, et dans la réponse à la chimiothérapie. Pour cela, l'équipe va moduler l'expression des lncRNAs soit en la stimulant, soit en la bloquant, et mesurer l'effet sur la croissance des cellules et leur capacité à réparer l'ADN endommagé par la chimiothérapie. Pour évaluer les changements de structure du génome induits par les lncRNAs et la chimiothérapie, l'équipe utilisera une technique de séquençage à haut débit. Cette partie

## **De nombreux lncRNAs sont altérés par la chimiothérapie, et ceci de manière différente entre des cellules sensibles ou résistantes au traitement.**

.....

du projet sera réalisée en collaboration avec l'Institut de Génétique et Médecine Moléculaire à Edimbourg en Ecosse. Les résultats seront ensuite analysés par des approches bio-informatiques.

La deuxième partie du projet aura pour objectif d'évaluer le ciblage des lncRNAs dans la thérapie des glioblastomes, en combinaison avec la chimiothérapie. Pour cela l'équipe utilisera des lncRNAs qui seront testés dans des cellules en

culture, puis dans un deuxième temps chez la souris. Cette expérimentation animale sera indispensable pour confirmer la fiabilité des résultats de recherche. Le développement des tumeurs dans le cerveau sera suivi par Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) adapté au petit animal, une technologie de pointe nouvellement disponible au LIH.

A long terme, ce projet innovant devrait à la fois permettre de mieux

comprendre la fonction biologique d'une partie peu connue de notre génome et de contribuer au développement de stratégies thérapeutiques basées sur les lncRNAs, en particulier pour combattre les capacités d'adaptation et de résistance des cellules tumorales.

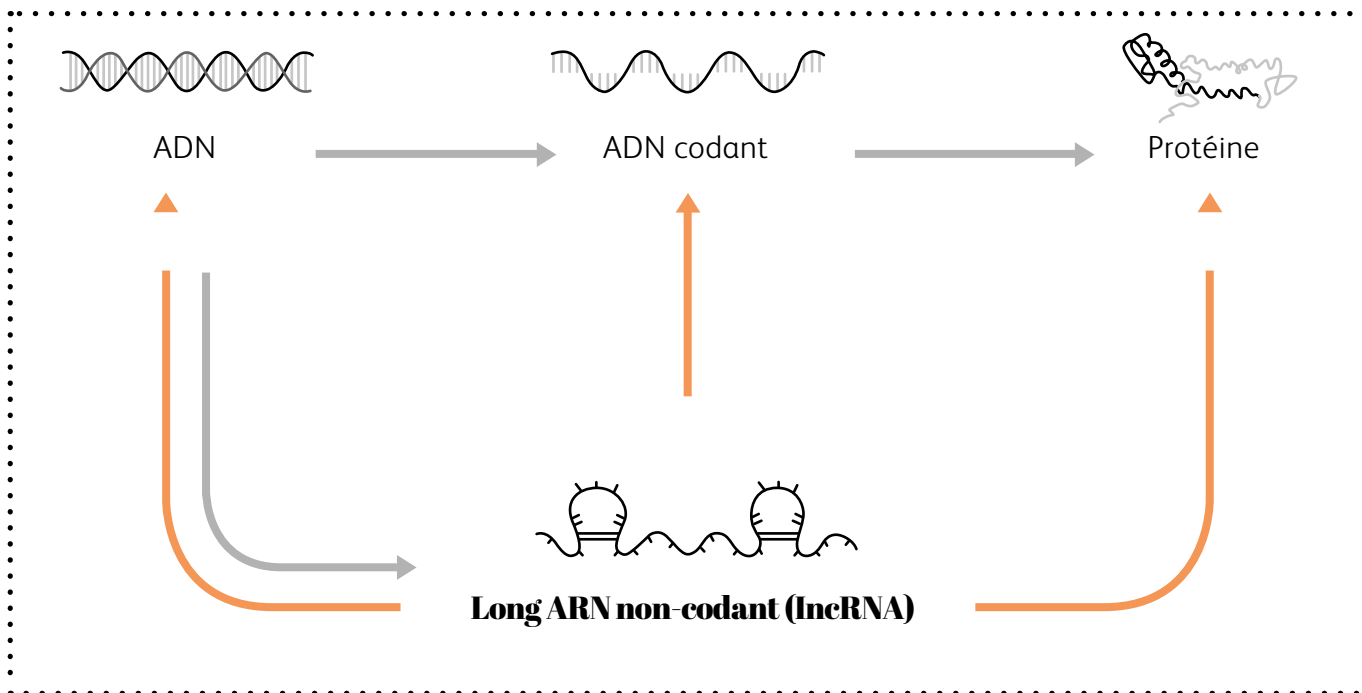


Figure : l'ARN n'est plus un simple intermédiaire entre l'ADN et les protéines, notamment grâce à la découverte que les longs ARN non-codants (lncRNAs) sont de nouveaux régulateurs essentiels de nos cellules. Leur quantité est modifiée dans les cancers ce qui permet de les utiliser comme biomarqueur pour le diagnostic d'une maladie, le suivi de l'efficacité d'un traitement ou encore comme cible thérapeutique.

■ Production    ■ Régulation