

Identification du Projet	
Titre	Blockage of the Aggressively of mammary Tumor by Senolytic (BATS)
Axe thématique du SIRIC	Etude de la résistance tumorale et de ses paramètres
Porteur du projet	François Paris & Claire Pecqueur
Equipe/Service	Equipe Radiobiologie et Ciblage de l'Endothélium & Service de Radiothérapie, ICO Nantes
Laboratoire/Etablissement	CRCINA Inserm 1232 & ICO Nantes
Co-porteur du projet	Olivier Coqueret & Anne Patsouris
Equipe/Service	Equipe Inserm Echappement à la Sénescence & Service d'Oncologie Médicale, ICO Angers
Laboratoire/Etablissement	CRCINA Inserm 1232 & ICO Angers

Résumé du Projet
<p>Le dialogue qui existe entre les cellules tumorales et celles de son microenvironnement joue un rôle majeur dans les processus tels que la survie, la progression tumorale et la résistance aux traitements. Cependant, si l'impact de ce dialogue a été étudié sur la progression tumorale per se, son altération par les traitements conventionnel (chimiothérapie et radiothérapie), n'est pas encore bien comprise.</p> <p>Le consortium travaille sur l'implication du vieillissement cellulaire dans la tumorigenèse et dans la réponse aux traitements. Dans ce sens, nous venons de montrer que la radiothérapie provoque la sénescence des cellules endothéliales péri-tumorales, sécrétant de nombreux facteurs pro-inflammatoires (ou SASP). De plus, nous montrons que CXCL5 et CXCL8, 2 chemokines présentes dans le SASP augmentent l'instabilité génétique radio-induite impliquée dans l'agressivité et la radio-résistance des cellules tumorales de glioblastome (GBM).</p> <p>Ainsi, le gain d'agressivité observé lors de la récurrence du GBM après radiothérapie implique la modification de l'homéostasie des cellules endothéliales suite à l'induction de leur sénescence. Nous souhaitons mieux comprendre l'importance la relevance préclinique de ce concept. Ainsi, nous cherchons, dans un premier temps, à savoir si une chimiothérapie génotoxique induit la sénescence des cellules endothéliales et la sécrétion d'un SASP comprenant les cytokines CXCL5 et CXCL8. Par la suite, nous chercherons à définir si le SASP des cellules endothéliales sénescences chimio-induites ou radio-induites favorisent l'instabilité génétique et augmentent l'agressivité d'autres tumeurs, en particulier les carcinomes mammaires. Finalement, nous chercherons à inhiber l'agressivité tumorale induite par le SASP en tuant (agents sénolytiques) ou bloquant (agent sénomorphique) les cellules endothéliales sénescence chimio- ou radio-induite.</p> <p>Notre projet utilisant des échantillons tumoraux cliniques facilitera le développement de nouvelles stratégies thérapeutiques capables de prévenir la résistance des carcinomes mammaires suite à la radiothérapie ou à la chimiothérapie en détruisant les cellules endothéliales sénescences.</p> <p>Mots clés : Carcinomes mammaires, Résistance, Sénescence, SASP, Instabilité génétique, Radiothérapie, Chimiothérapie</p>