

Discipline : Oncologie

Sujet : Evolutions conceptuelles concernant le ciblage de Mcl-1 et son utilisation pour le traitement des cancers ovariens ou leur sensibilisation aux thérapies ciblées

Acronyme : Mcl-Innov

Mots clés : Cancer, ovaire, apoptose, PROTAC, PARP

Direction de thèse : Poulain Laurent

Unité de recherche UMR 1086 Anticipe (Unité de Recherche Interdisciplinaire pour la Prévention et le Traitement des Cancers)

Etablissement : Université Caen Normandie

Type de financement : Contrat doctoral établissement

Contact : l.poulain@baclesse.unicancer.fr

Les cancers de l'ovaire représentent la première cause de décès par cancer gynécologique, à la fois du fait d'un diagnostic tardif et de l'apparition d'une résistance au cours des traitements. Les travaux de recherche de notre équipe ont pour objectif de contribuer à l'amélioration de la prise en charge thérapeutique de ces cancers.

Les inhibiteurs de PARP (PARPi) ont représenté depuis 10 ans un réel progrès thérapeutique. Cependant, leur activité repose sur certaines altérations de la capacité des tumeurs à réparer leur ADN. De ce fait, les patientes dont les tumeurs ne présentent pas de telles altérations ne sont pas éligibles à ces traitements.

Au laboratoire, nous nous intéressons particulièrement à une protéine dont le rôle est de protéger les cellules contre la mort. Cette protéine, Mcl-1, semble présenter plusieurs rôles, en fonction de l'endroit de la cellule où elle se trouve. Elle protège contre la mort cellulaire par apoptose lorsqu'elle est en dehors du noyau cellulaire, et semble participer à la réparation de l'ADN lorsqu'elle se trouve dans le noyau.

Cette dernière localisation est très peu connue et explorée, mais l'inhibition de Mcl-1 par de petites molécules pourrait moduler ces différents rôles, et peut-être de sensibiliser les tumeurs à divers traitements dont les PARPi.

C'est ce que notre projet a pour objectif de démontrer. Il s'intéresse avec un regard complètement nouveau au rôle de la protéine anti-apoptotique Mcl-1 dans la réponse des cancers ovariens à différents types de traitements et à la meilleure façon de le cibler. Nous attendons qu'il permette de mieux définir le rôle de la forme nucléaire de Mcl-1 dans la réponse aux traitements, qu'il aboutisse au développement d'inhibiteurs de nouvelle génération, plus efficaces et moins toxiques, et que nous puissions, sur la base de ces résultats, définir la place de ces inhibiteurs dans le contexte de la sensibilisation aux PARPi pour les rendre accessibles à un plus grand nombre de patientes.

Ovarian cancers are the leading cause of death from gynecological cancer, due to both late diagnosis and the development of resistance during treatment. The research carried out by our team aims to contribute to improving the therapeutic management of these cancers.

PARP inhibitors (PARPi) have represented a real therapeutic breakthrough over the past 10 years. However, their efficacy relies on certain alterations in the tumors' ability to repair their DNA. As a result, patients whose tumors do not exhibit such alterations are not eligible for these treatments.

In the laboratory, we are particularly interested in a protein whose role is to protect cells from death. This protein, Mcl-1, appears to have multiple roles depending on its location within the cell. It protects against cell death by apoptosis when it is outside the cell nucleus, and seems to be involved in DNA repair when it is inside the nucleus.

This latter localization is still poorly understood and explored, but the inhibition of Mcl-1 by small molecules could modulate these different roles, and possibly sensitize tumors to various treatments, including PARPi.

This is the aim of our project. It will investigate the role of the anti-apoptotic protein Mcl-1 in ovarian cancer responses to various treatments from a completely new perspective and seeks the best way to target it. We expect it to help better define the role of nuclear Mcl-1 in response to treatments, lead to the development of next-generation inhibitors, more effective and less toxic, and allow us to, based on these results, define the place of these inhibitors in the context of PARPi sensitization to make them accessible to a larger number of patients.