



Photo illustrant la transition épithélio-mésenchymateuse (EMT) dans le cancer. En rouge et vert la partie épithéliale du cancer, en vert seul les cellules qui ont subi l'EMT

Bruxelles, 2 août 2023

Cancer : un nouveau médicament pour empêcher l'EMT, les métastases et la résistance aux traitements anti-cancéreux

Recherche

Deux publications dans Nature : des chercheurs de l'Université libre de Bruxelles (ULB) en collaboration avec l'Université de Lyon et Netris Pharma ont découvert un médicament ciblant l'EMT et permettant de diminuer les métastases et la résistance à la chimiothérapie des cellules cancéreuses.

Les métastases et la résistance à la chimiothérapie sont les principales causes d'échec des traitements et de la mortalité des patients souffrant de cancers. La transition épithélio-mésenchymateuse (EMT), un processus par lequel les cellules cancéreuses se détachent de leurs cellules voisines et acquièrent des propriétés invasives, joue un rôle clé dans la formation des métastases et le développement de la résistance aux traitements anti-cancéreux. A ce jour, il n'existe pas de médicament ciblant l'EMT.

Dans une étude publiée dans la revue *Nature*, des chercheurs dirigés par le **Pr Cédric Blanpain - investigateur WELBIO, directeur du Laboratoire des cellules souches et du cancer, Faculté de Médecine et professeur à l'Université libre de Bruxelles** ont montré que la molécule Nétrine-1, exprimée par les cellules cancéreuses dans de nombreux types de cancers, stimule la transition Epithelio-Mesenchymateuse (EMT) et qu'un médicament ciblant la Nétrine-1 permet de bloquer l'EMT dans le cancer.

Justine Lengrand, Ievgeniia Pastushenko, Sebastiaan Vanuytven et leurs collègues ont découvert que les cellules cancéreuses présentant de l'EMT exprimaient des niveaux élevés de Nétrine-1 et de son récepteur UNC5B. Les chercheurs ont montré que l'augmentation de Nétrine-1 favorise l'EMT alors que l'inhibition de la Nétrine-1 diminue l'EMT.

En collaboration avec NETRIS Pharma, qui a développé un anticorps thérapeutique ciblant l'interaction entre Nétrine-1 et son récepteur UNC5B, les chercheurs de l'ULB ont montré que l'administration de l'anticorps anti-Nétrin-1 conduit à une réduction de la formation des tumeurs et bloque l'EMT dans ces tumeurs, ce qui diminue leur capacité à former des métastases et sensibilise les cellules tumorales à la chimiothérapie. « Nous étions extrêmement contents et enthousiastes d'avoir identifié le premier médicament qui permet de cibler l'EMT in vivo et ainsi de diminuer la formation de métastases et la résistance à la chimiothérapie », explique Justine Lengrand, première auteure de l'étude.

Après avoir démontré l'efficacité de l'anticorps anti-Nétrine 1 pour prévenir l'EMT dans des modèles animaux, les chercheurs de l'ULB ont ensuite collaboré avec les chercheurs et cliniciens de l'Université de Lyon et de Nétris Pharma pour étudier l'effet de ce médicament sur l'EMT chez les patientes atteintes de cancers de l'endomètre.

Les chercheurs ont administré l'anticorps anti-Nétrin-1 à des patientes dans des essais de phase clinique en France. Cette étude, publiée dans la revue *Nature* a montré que l'administration de l'anticorps thérapeutique était très bien tolérée et ne montrait pas de toxicité chez l'homme. Plus important encore, ils ont montré sur des biopsies prélevées avant et après l'administration du médicament, que cette thérapie diminuait l'EMT chez les patientes présentant des cancers de l'endomètre.

« C'est une grande première mondiale, nous avons découvert un nouveau médicament qui permet de diminuer l'EMT, de diminuer les métastases et de stimuler la réponse à la chimiothérapie dans des modèles précliniques. Dans une deuxième étude, nous avons montré l'application médicale de cette découverte fondamentale, et montré que cette inhibition de l'EMT pouvait être accomplie chez des patients cancéreux. Nous espérons que l'administration de l'anticorps anti-Nétrine-1 et la diminution de l'EMT va conférer aux patientes une meilleure réponse clinique à la chimiothérapie et l'immunothérapie » commente le Professeur Cédric Blanpain, le leader de ce projet.

Cette fructueuse collaboration franco-belge a permis d'élaborer de nouvelles combinaisons thérapeutiques innovantes pour sensibiliser les tumeurs aux thérapies adjuvantes et empêcher la progression tumorale, le développement de métastases et la résistance aux thérapies anti-cancéreuses. « Sur le long terme, il faudra déterminer l'efficacité de cette nouvelle thérapie sur la survie des patientes atteintes de cancers de l'endomètre, et si ce médicament est efficace dans le

traitement d'autres types de cancers présentant de l'EMT comme certains cancers du poumon ou du sein » précise le Pr Cédric Blanpain, le dernier auteur de l'étude.

Ce travail a pu être mené grâce au soutien du FNRS, du TELEVIE, du WEL Research Institute, de la Fondation Contre le Cancer, de la Fondation ULB, de la Fondation Julie et Françoise Drion, du Fond Erasme, du FNRS/FWO EOS et du conseil européen de la recherche (ERC).

Pharmacological targeting of Netrin-1 inhibits EMT in Cancer

Justine Lengrand, Ievgenia Pastushenko*, Sebastiaan Vanuytven*, Yura Song, David Venet, Rahul M. Sarate, Melanie Bellina, Virginie Moers, Alice Boinet, Alejandro Sifrim, Nicolas Rama, Benjamin Ducarouge, Jens Van Herck, Christine Dubois, Samuel Scozzaro, Sophie Lemaire, Sarah Gieskes, Sophie Bonni, Amandine Collin, Nicolas Braissand, Justine Allard, Egor Zindy, Christine Decaestecker, Christos Sotiriou, Isabelle Salmon, Patrick Mehlen, Thierry Voet, Agnès Bernet, Cédric Blanpain*

**denotes co-first authors.*

Nature 2023 [DOI 10.1038/s41586-023-06372-2](https://doi.org/10.1038/s41586-023-06372-2)

Netrin-1 blockade inhibits tumor growth and EMT features in endometrial cancer

Philippe A. Cassier, Raul Navaridas, Melanie Bellina, Nicolas Rama, Benjamin Ducarouge, Hector Hernandez-Vargas, Jean-Pierre Delord, Justine Lengrand, Andrea Paradisi, Laurent Fattet, Gwenaële Garin, Hanane Gheit, Cecile Dalban, Ievgenia Pastushenko, David Neves, Remy Jelin, Nicolas Gadot, Nicolas Braissand, Sophie Léon, Cyril Degletagne, Xavier Matias-Guiu, Mojgan Devouassoux-Shisheboran, Eliane Mery-Lamarche, Justine Allard, Egor Zindy, Christine Decaestecker, Isabelle Salmon, David Perol, Xavi Dolcet, Isabelle Ray-Coquard, Cédric Blanpain, Agnès Bernet* and Patrick Mehlen**

**denotes co-last authors*

Nature 2023 [DOI 10.1038/s41586-023-06367-z](https://doi.org/10.1038/s41586-023-06367-z)

Contact scientifique :

Cédric Blanpain, MD, PhD
Professor of Stem Cell and Developmental Biology
Investigator at WEL Research Institute, WELBIO Department
Director of the Laboratory of Stem Cells and Cancer
Université libre de Bruxelles, ULB
Office: 32-2-555 4175 - Lab: 32-2- 555 4190
Email: Cedric.Blanpain@ulb.be
PA Marylène Poelaert: Marylene.Poelaert@ulb.be
Lab Website: <http://blanpainlab.ulb.ac.be/index.htm>

Contact

Service Communication
de l'Université libre de Bruxelles
presse@ulb.be

Vous avez reçu cet e-mail parce que vous êtes un contact de Presse de l'Université libre de Bruxelles.
Si vous ne souhaitez plus recevoir ces courriers électroniques, vous pouvez vous désinscrire.