

La poly(ADP-ribose) polymérase 3 (PARP3), une cible thérapeutique prometteuse pour lutter contre le cancer du sein de haut grade en ciblant la voie oncogénique mTORC2.

Approximativement 15% à 20% des cancers du sein sont de type triple négatifs, c'est à dire dépourvus de l'expression des récepteurs aux hormones (oestrogènes, progestérone) et du récepteur HER2 utilisés souvent comme cibles moléculaires dans les thérapies hormonales. De plus, les mutations constitutionnelles BRCA1 et BRCA2 responsables des cancers du sein dits héréditaires seraient plus fréquents dans ce groupe. Ce groupe de cancers du sein est de haut grade, très agressif, de plus mauvais pronostic et les chimiothérapies standards sont très souvent moins efficaces. Il reste donc un cancer très difficile à soigner. La recherche de nouvelles cibles moléculaires pour traiter ces tumeurs est donc une urgence pour ces patients et un défi constant dans la recherche contre le cancer.

En suivant cet objectif, une équipe du laboratoire BSC - Biotechnologie et Signalisation Cellulaire de Strasbourg (Illkirch) a récemment mis en évidence un rôle clé de la Poly(ADP-ribose) polymérase 3 (PARP3) dans l'agressivité tumorale de modèles cellulaires de cancers du sein de type triple négatifs et mutés pour BRCA1 en activant la voie de signalisation oncogénique mTORC2. Le complexe mTORC2 est une serine/thréonine protéine kinase qui joue un rôle essentiel dans l'activation de la kinase Akt via la phosphorylation de la sérine S473, un évènement clé de la progression tumorale. Les travaux de l'équipe publiés dans Cell Death Diff. révèlent que la disruption de PARP3 dans ces modèles (réalisée en utilisant la technologie Crispr/Cas9), son inactivation ou son inhibition pharmacologique avec un inhibiteur spécifique refrène l'activation de cette voie oncogénique et inhibe de manière considérable la prolifération, la survie et la croissance tumorale de ces cellules.

Ces travaux permettent de proposer PARP3 comme une nouvelle cible thérapeutique très prometteuse pour le traitement du cancer du sein de haut grade de type triple négatif et avec une mutation BRCA1.

Contact : Françoise Dantzer
francoise.dantzer@unistra.fr