



Professeur Dominique FIGARELLA-BRANGER

Institut de Neurophysiopathologie - INP

CNRS-UMR 7051

Directeur : Dr. Michel KHRESTCHATISKY

Proposition d'un sujet de stage pour étudiant en Master II « Biologie Santé » - Année 2018/2019

Titre : **Inhibition de MMP9 dans les glioblastomes**

Directeur de stage : Pr Olivier Chinot (HDR) olivier.chinot@ap-hm.fr

Co-encadrant : Dr Emeline Tabouret emeline.tabouret@gmail.com

Les **glioblastomes** sont les tumeurs cérébrales primitives de l'adulte les plus fréquentes et les plus agressives. A l'heure actuelle, aucun traitement curatif n'existe et la survie des patients est en moyenne de un an, malgré un traitement standard associant radiothérapie et chimiothérapie.

Récemment, notre équipe a identifié une protéine, appelée **MMP9**, présente dans le sang des patients et dans la tumeur, associée à la résistance thérapeutique (1, 2). Nous avons pu observer des résultats similaires dans le cancer du sein, renforçant notre intérêt pour cette protéine (3).

MMP9 est une protéine de la famille des métalloprotéinases, impliquée dans le **micro-environnement** tumoral, c'est-à-dire dans la vascularisation tumorale, la matrice entourant la tumeur et les cellules du système immunitaire péri-tumoral. MMP9 étant associée aux glioblastomes résistants au traitement, il semble très intéressant de cibler cette protéine pour nos patients. Le **GS5745** est un anticorps monoclonal développé contre la forme active de MMP9.

Ainsi, les objectifs du stage de Master II seront :

- D'analyser l'impact du GS5745 *in vitro* sur différentes lignées cellulaires : des lignées de cellules tumorales, vasculaire et immunitaires. Ces analyses se feront grâce à des tests de prolifération et de viabilité, des tests de migration, ainsi qu'une analyse de l'activité de MMP9 dans ces cellules sans et avec traitement.
- D'analyser l'impact du GS5745 sur des modèles de type « **organoides** » : ces modèles correspondent à la mise en culture de prélèvement de glioblastome « frais », parvenant directement du bloc opératoire. L'objectif est d'analyser l'impact du GS5745 sur la croissance de ces organoides mais également sur l'ensemble des cellules le composant.
- D'analyser l'impact du GS5745 sur des **modèles animaux** de type souris : les manipulations animales seront réalisées par une chercheuse habilitée mais l'étudiant sera amené à analyser et interpréter les résultats et les différents prélèvements qui seront fait dans le cadre de cette étude.

1: Tabouret E, Boudouresque F, Barrie M, Matta M, Boucard C, Loundou A, Carpentier A, Sanson M, Metellus P, Figarella-Branger D, Ouafik L, Chinot O. Association of matrix metalloproteinase 2 plasma level with response and survival in patients treated with bevacizumab for recurrent high-grade glioma. *Neuro Oncol.* 2014 Mar;16(3):392-9

2: Tabouret E, Boudouresque F, Farina P, Barrie M, Bequet C, Sanson M, Chinot O. MMP2 and MMP9 as candidate biomarkers to monitor bevacizumab therapy in high-grade glioma. *Neuro Oncol.* 2015 Aug;17(8):1174-6

3: Tabouret E, Bertucci F, Pierga JY, Petit T, Levy C, Ferrero JM, Campone M, Gligorov J, Lerebours F, Roché H, Bachelot T, van Laere S, Ueno NT, Toiron Y, Finetti P, Birnbaum D, Borg JP, Viens P, Chinot O, Gonçalves A. MMP2 and MMP9 serum levels are associated with favorable outcome in patients with inflammatory breast cancer treated with bevacizumab-based neoadjuvant chemotherapy in the BEVERLY-2 study. *Oncotarget.* 2016 Apr 5;7(14):18531-40.

Institut de Neurophysiopathologie – CNRS – UMR 7051 - Directeur : Dr Michel KHRESTCHATISKY

Faculté de Médecine Timone, 27 Bd Jean Moulin, 13385 Marseille, France

Site web : <https://inp.univ-amu.fr/>

Equipe GliOME « Gliomagenèse et MicroEnvironnement » - Pr Dominique Figarella-Branger

E-mail : dominique.figarella-branger@univ-amu.fr - Tel : 04 91 32 44 43