

## **Identification des molécules impliquées dans la malignité de la carcinose ovarienne et digestive :**

Massoud MIRSHAHI – UMR 1275

Nous avons démontré (i) l'influence de la chimiothérapie sur les modifications phénotypiques des cellules tumorales dans les nodules cancéreux. (ii) le rôle de l'héparanase sécrétée par les cellules cancéreuses comme inducteur de la transition des cellules épithéliales vers les cellules mésenchymateuses et comme inducteur de fibrose : dans l'adénocarcinome gastrique « signet ring cell adenocarcinoma (SRCA) » caractérisé par une fibrose importante, une progression invasive rapide, une chimiorésistance et la génération de métastases péritonéales, la sécrétion d'héparanase est importante (iii) le microenvironnement dans la carcinose entraîne des modifications des cellules mésothéliales caractérisées par une modification de leur morphologie, une augmentation des marqueurs caractéristiques de la transition épithélio- mésenchymale (EMT), une augmentation de sécrétion de neprilysine, de MMP2, de facteur procoagulant (facteur tissulaire « TF ») et de différentes cytokines (IL6 et IL8), d'un détachement des cellules mésothéliales du péritoine et de la fixation des cellules cancéreuses sur le dépôt de fibrine (voir ci-dessus). (iv) rôle des protéines immunosuppressives dans le développement et l'expansion de la carcinose, travail entrepris en étudiant 3 molécules HLAG, PDL-1 et CTLA-4. Nous avons démontré que ces trois molécules sont impliquées dans la genèse d'un terrain immunosuppresseur favorisant l'implantation des nodules cancéreux dans la paroi péritonéale. En parallèle, nous avons observé la surexpression de l'HLA-G dans les zones dégénératives des tumeurs après chimiothérapie et aussi dans les cellules cancéreuses différenciées à partir des cellules souches de cancer, différenciation obtenue par les inducteurs de la différenciation. (v) nous avons observé l'inactivité des cellules immunitaires, NK ou LT cytolytiques vis-à-vis des cellules cancéreuses pendant leurs divisions, et que ce phénomène était lié au fait que les cellules cancéreuses dans la phase de la mitose expriment fortement les molécules d'HLA-G et la forme soluble (sHLA-G) peut neutraliser les la défense immunitaire.

### **Programme de recherche**

**Création d'une Carte' Cytokine-Card' pour une médecine personnalisée dans la carcinose ovarienne.** (Collaboration avec un consortium international).