



Inhibition d'IRE1 et applications en cancérologie

Eric Chevet, Inserm U1242, Univ Rennes, CLCC Eugène Marquis, Rennes

Le déséquilibre de la protéostase apparaît comme l'une des principales caractéristiques du cancer, à l'origine de l'agressivité de la tumeur. Des preuves génétiques et pharmacologiques suggèrent que le réticulum endoplasmique (RE), un site majeur pour le repliement des protéines et le contrôle de la qualité, joue un rôle critique dans le développement du cancer. Ce concept a été validé dans le cancer du sein triple négatif, et le cancer de la prostate. Nous avons démontré que le capteur de stress du RE, IRE1 contribue à la progression du glioblastome (GB), en influençant l'invasion des tissus et la vascularisation de la tumeur. Nous avons donc identifié IRE1 comme une cible thérapeutique pertinente et développé de nouveaux inhibiteurs d'IRE1 franchissant la barrière hématoencéphalique pour améliorer l'efficacité du traitement standard du GB dans des modèles murins.

Suggestions de lecture :

Le Goupil S, Laprade H, Aubry M, Chevet E. Exploring the IRE1 interactome: From canonical signaling functions to unexpected roles. *J Biol Chem*. 2024 Mar 15;300(4):107169.

Obacz J, Archambeau J, Lafont E, Nivet M, Martin S, Aubry M, Voutetakis K, Pineau R, Boniface R, Sicari D, Pelizzari-Raymundo D, Ghukasyan G, McGrath E, Vlachavas EI, Le Gallo M, Le Reste PJ, Barroso K, Fainsod-Levi T, Obiedat A, Granot Z, Tirosh B, Samal J, Pandit A, Négroni L, Soriano N, Monnier A, Mosser J, Chatziioannou A, Quillien V, Chevet E, Avril T. IRE1 endoribonuclease signaling promotes myeloid cell infiltration in glioblastoma. *Neuro Oncol*. 2023 Dec 28:107256.

Pelizzari-Raymundo D, Doultinos D, Pineau R, Sauzay C, Koutsandreas T, Langlais T, Carlesso A, Gkotsi E, Negroni L, Avril T, Chatziioannou A, Chevet E, Eriksson LA, Guillory X. A novel IRE1 kinase inhibitor for adjuvant glioblastoma treatment. *iScience*. 2023 Apr 24;26(5):106687.

Raymundo DP, Doultinos D, Guillory X, Carlesso A, Eriksson LA, Chevet E. Pharmacological Targeting of IRE1 in Cancer. *Trends Cancer*. 2020 Dec;6(12):1018-1030.