**Développement d’une stratégie protéomique pour la mise en évidence de nouveaux biomarqueurs des cancers solides.**

Localisation : Equipe EBiCOM - IC2MP - UMR 7285

Bât B27 - TSA 51106, 4, rue Michel Brunet, 86073 POITIERS CEDEX 9

Contacts : Pauline Poinot pauline.poinot@univ-poitiers.fr

Claude Geffroy  claude.geffroy@univ-poitiers.fr

Contexte et objectif

Le cancer est aujourd’hui un problème majeur de santé publique, responsable de 9,7 millions de décès dans le monde en 2022 (Organisation Mondiale de la Santé). Malgré des avancées remarquables dans le domaine de la thérapie, les approches actuelles ne sont pas totalement efficaces contre de nombreux types de tumeurs solides, surtout lorsque celles-ci sont détectées à un stade tardif de la maladie. L’une des voies possibles pour diminuer le taux de mortalité lié aux cancers consiste à mettre au point des stratégies de dépistage précoce de la maladie.

Dans ce contexte, l’équipe E-BiCoM travaille sur un concept émergent permettant de (1) diagnostiquer l’ensemble des cancers solides, (2) prédire l'efficacité des chimiothérapies et (3) réaliser un suivi longitudinal des patients. Ce concept se base sur la métabolisation de sondes à base de composés organiques volatils (COVs) par des enzymes spécifiques du micro-environnement tumoral.

Alors que l’efficacité des sondes à base de COVs a été démontrée *in vivo* et *ex vivo*, les mécanismes cellulaires qui précèdent et conduisent à la libération des enzymes cibles dans le micro-environnement tumoral n’est pas encore connu. L’objectif du projet ici proposé consistera donc à développer une stratégie multiplexe combinant des approches de volatolomique et de protéomique pour caractériser les enzymes ciblées à partir de tissus cancéreux ou fluides biologiques.

Expérimentations

Ce projet vise à développer différents protocoles adaptés à l’extraction des protéines contenues dans différents compartiments extra- et intracellulaires devront être optimisés. Suivant une approche de protéomique de type « bottom up », une méthode d’analyse ciblée par UPLC-TQMS (mode MRM) devra également être mise au point. Etant donné la très haute masse moléculaire de certaines de ces enzymes, e.g. la β-glucuronidase est tétramérique, en comparaison avec les protéines plus abondantes de la matrice tumorale, nous étudierons également la possibilité d’utiliser une séparation des enzymes par électrophorèse en conditions non dénaturantes (PAGE) et une révélation par volatolomique induite. La mise en évidence de l’enzyme sur gel sera réalisée au moyen de la sonde D5-éthyl-β-D-glucuronide. Une fois révélée, la protéine sera purifiée, digérée, concentrée puis analysée par UPLC-HRMS ou UPLC-MS/MS. Ce protocole pourra être proposé comme nouvelle stratégie de révélation des enzymes sur PAGE. Cette stratégie multimodale devra ainsi permettre de détecter les enzymes dans les tissus cancéreux ou fluides biologiques avec une sensibilité égale au pg.mL-1.