



Equipe : Equipe Pierre Martineau

INSTITUT : IRCM INSERM U896 MONTPELLIER

Encadrant : Céline Gongora (celine.gongora@inserm.fr, 0467613745)

Identification de nouvelles cibles impliquées dans le mode d'action du Cétuximab dans le cancer colorectal

Le thème de notre équipe concerne l'étude des mécanismes moléculaires de résistance aux médicaments anti-tumoraux dans le cancer colorectal. Aujourd'hui, les stratégies thérapeutiques ont évolué grâce à la combinaison de chimiothérapies conventionnelles à base de 5-FU, oxaliplatine et/ou irinotecan et de médicaments ciblés dirigés contre le récepteur de l'EGF (Cétuximab et Panitumumab) ou contre le VEGF (Bevacizumab). Pourtant la moitié des patients traités seront résistants d'emblé au traitement, et l'autre moitié développera une résistance avec le temps. Ainsi identifier de nouvelles cibles pharmacologiques permettant de lutter contre le phénomène de chimiorésistance pourrait permettre des avancées thérapeutiques rapides et significatives. Dans cette optique nous avons identifié la MAPK p38 comme étant impliquée dans la résistance à l'irinotecan. En effet, nous avons montré que l'inhibition de p38 diminue la résistance dans des modèles cellulaires et précliniques, et que les patients présentant une forte activité de p38 répondaient moins bien au traitement (Paillas et al, Cancer Research, 2011).

La suite de notre projet consistera à évaluer le rôle de p38 dans la réponse au cetuximab, puisque cet anti-EGFR est utilisé en association avec l'irinotecan dans les cancers de colon métastatiques. Cette étude comporte trois parties: 1) étude du rôle de p38 sur l'apoptose et l'arrêt de prolifération induites par le Cetuximab sur des modèles cellulaires et validation des résultats obtenus dans un modèle préclinique de souris xenogreffées. 2) évaluation de l'activation de p38 par IHC dans les tumeurs de patients traités par chimiothérapie + Cetuximab, et corrélation des résultats à la réponse au traitement 3) identification de nouvelles cibles impliquées dans la résistance au cetuximab par criblage phénotypique haut débit. Cette technique, déjà validée au laboratoire, consiste à transférer une banque de ShRNA dans les cellules résistantes au cetuximab (cellules KRAS mutées ou non). Les cellules seront alors traitées par le cetuximab, et l'identification des ShRNA qui auront rendu les cellules sensibles au traitement se fera par séquençage à haut débit. Nos résultats seront validés sur d'autres lignées cellulaires, sur des modèles précliniques murins ainsi que sur des échantillons cliniques.

Les résultats de ce projet permettront d'initier un essai clinique visant à associer une nouvelle thérapie ciblée avec les traitements utilisés dans le traitement du cancer colorectal pour des patients ne répondant plus au Cetuximab.

Identification of new targets involved in the Cetuximab molecular mechanism in colorectal cancer

Irinotecan is a chemotherapeutic agent associated with 5-FU, oxaliplatin and Cetuximab for KRAS WT CRC patient. Cetuximab is an antibody targeting the Epithelial Growth Factor receptor (EGFR). Its role is to inhibit signalling pathways downstream to the receptor. In KRAS CRC mutated patient, displaying constitutively activated KRAS pathway, Cetuximab is ineffective. Moreover, half of KRAS WT patients does not respond to Cetuximab either. The aim of our project is to better understand the molecular mechanisms induced by Cetuximab in order to improve its efficacy in patients.

We have found that Cetuximab inhibits cell proliferation and induces apoptosis in DiFi cells (KRAS WT). The p38 MAPK is known to be involved in intrinsic pathway of apoptosis and we have demonstrated that its inhibition led to decrease of apoptosis induced by Cetuximab.

This project will be focused on the means to overcome Cetuximab resistance. We will develop three axes:

- 1) Role of MAPK p38 on apoptosis and cell proliferation after Cetuximab treatment *in vitro* and *in vivo* (xenografted mice)

- 2) Detection of p38 activation in clinical samples from Colorectal cancer patients treated by Cetuximab, and correlation with treatment response.

- 3) Identification of new targets involved in cetuximab resistance using using genetic screens based on RNA interference. Short Hairpin RNA (ShRNA)-based loss-of-function genetic screens will allow us to identify genes that can modulate the cellular response to cetuximab revealing genes whose suppression cause drug sensitivity (synthetic lethal interactions). We will use this powerful technology to identify genes whose inhibition confers sensitivity to cetuximab (Collaboration with NKI, Amsterdam, leader team for this technology).

The ultimate goal of this project is to initiate a clinical trial assessing the effect of a new targeted therapy for patients non-responding to cetuximab.