

Personnalisation du traitement de patients atteints d'un cancer et détection de vulnérabilités des cancers

Projet

Prof. Dr. med. Chantal Pauli

Les protéines RAS figurent parmi les éléments les plus importants de la voie de signalisation MAPK, une cascade de signalisation impliquée dans la croissance et la survie des cellules. Les gènes RAS modifiés (*HRAS*, *KRAS* et *NRAS*) représentent la famille de gènes la plus fréquemment mutée dans les cancers humains, *KRAS* étant responsable du développement d'environ 35% des adénocarcinomes pulmonaires, jusqu'à 50% des cancers colorectaux et même jusqu'à 95% des cancers du pancréas. Malgré d'importants efforts de recherche, l'inhibition efficace de *KRAS* muté demeure un obstacle majeur dans la lutte contre le cancer. Le développement récent de médicaments spécifiques à la mutation *KRAS*^{G12C} a permis de caractériser en partie ce variant particulier, mais le succès clinique de ces substances reste très limité, et de premières mutations conduisant à des résistances ont déjà été signalées. Vu que les efforts visant à inhiber *KRAS* n'ont pas porté de fruits, les travaux de recherche se concentrent maintenant sur l'inhibition de MEK1/2, un régulateur situé en aval de la voie de signalisation MAPK. Cependant, les mécanismes de résistance vont en augmentant, et la notion d'invincibilité des tumeurs présentant une mutation au niveau de *KRAS* persiste. Il est donc impératif de développer de nouvelles stratégies pour identifier les vulnérabilités des cancers.

A l'heure de la médecine de précision, tant les cliniciens que les patients dépendent de l'identification d'options de traitement additionnelles et du développement de stratégies permettant de confirmer l'efficacité thérapeutique. Le groupe de recherche en pathologie fonctionnelle des tumeurs, dirigé par la Prof. Dr. med. Chantal Pauli et situé dans le département de pathologie et de pathologie moléculaire de l'Hôpital universitaire de Zurich, a développé une plateforme intégrant les caractéristiques génétiques de tumeurs individuelles de patients et les tests fonctionnels d'organoïdes tumoraux dérivés de patients. L'objectif global est d'identifier des stratégies thérapeutiques efficaces pour chaque patient, en procédant à un criblage de médicaments anticancéreux. Cette approche a conduit à l'identification d'une nouvelle combinaison synergique de médicaments, dont un inhibiteur de MEK et un analogue de la purine. Chose intéressante, cette synergie n'a pas pu être détectée dans tous les organoïdes tumoraux, mais était limitée à ceux présentant une mutation au niveau de la voie de signalisation MAPK.

Ce projet examinera en outre le potentiel thérapeutique de cette combinaison médicamenteuse dans une cohorte plus importante d'organoïdes tumoraux dérivés de patients, et aidera à comprendre les caractéristiques génétiques liées à la vulnérabilité observée dans certaines tumeurs. Vu l'apparition progressive de mécanismes de résistance contre *KRAS*^{G12C}, nous prévoyons de tester si notre combinaison est en mesure de contourner les mécanismes de résistance et d'influer sur la viabilité des tumeurs. Enfin, nous chercherons d'une part à identifier les patients pouvant bénéficier de cette combinaison synergique de médicaments, et d'autre part à élucider les mécanismes de sensibilité ou résistance des patients aux médicaments.