



Caen, le 21 Aout 2019

Rapport du Projet « Place de la signalisation Hippo dans l'histoire naturelle du Mésothéliome Pleural Malin (MPM): dissection de ses rôles dans des lignées mésothéliales pleurales humaines et application à la caractérisation moléculaire des 448 patients atteints de MPM inclus dans l'essai clinique de phase 3 « MAPS ». » mené par Mme Elodie Chevalier Maille avec le soutien de l'AIR.

Objet du soutien financier sollicité auprès de l'AIR :

Le soutien financier sollicité auprès de l'AIR en 2014, 2015 et 2016 avait pour objectif de cofinancer avec la région Bas-normande, la bourse de thèse d'Elodie Chevalier Maille, thèse dont les objectifs étaient :

- 1) Identifier de nouveaux biomarqueurs prédictifs du mésothéliome pleural malin (MPM) en caractérisant les anomalies moléculaires de la voie de signalisation RASSF1/Hippo chez les 448 patients inclus dans l'essai clinique MAPS et en testant l'influence de ces anomalies sur la survie et/ou la progression de ces patients. Parmi les biomarqueurs envisagés figurent également des protéines, telle l'amphiréguline (AREG), dont l'expression, dérégulée en absence de RASSF1A, reflète l'agressivité des cellules de lignées de MPM.
- 2) Comprendre quelles fonctions et signalisations essentielles à l'homéostasie cellulaire, auxquelles participent RASSF1A et ses partenaires, sont perturbées lors du processus de transformation des cellules mésothéliales.

Contexte scientifique :

Le mésothéliome pleural malin (MPM) est une tumeur maligne primitive rare, très agressive, affectant les cellules mésothéliales de la plèvre, le plus souvent suite à une exposition professionnelle à l'amiante (70 à 80% des cas de MPM).

Malgré les avancées thérapeutiques récentes, le pronostic du MPM reste très défavorable. En effet, du fait de l'absence de manifestations cliniques spécifiques entraînant un diagnostic tardif, les patients atteints de MPM ont une médiane de survie globale d'environ 13 mois et présentent un taux de survie à 5 ans d'environ 5% (Grigoriu et al., 2008). Afin d'améliorer la prise en charge thérapeutique des patients atteints de MPM, l'Intergroupe Francophone de Cancérologie Thoracique (IFTC) a initié en 2007, un essai clinique de phase 3, l'essai MAPS, dans lequel était testé le bénéfice de l'association du bevacizumab au doublet de chimiothérapie standard cisplatine/pemetrexed chez 448 patients atteints d'un MPM. Adossée à cet essai, l'étude Bio-MAPS recherchait chez ces patients, de nouveaux marqueurs biologiques pronostiques et/ou prédictifs, parmi les membres de la voie de signalisation RASSF/Hippo, une voie de signalisation fréquemment altérée dans les cancers humains et qui pourrait être impliquée dans la carcinogenèse pleurale. En effet, comme tous les cancers, le MPM résulte d'une perturbation du fonctionnement cellulaire aboutissant à l'immortalisation, la dédifférenciation et l'acquisition d'un potentiel métastatique par les cellules mésothéliales.

Résultats Principaux :

L'inactivation des membres de la voie a été étudiée par PCR spécifique de méthylation (MS-PCR) et leur influence sur la survie des 448 patients inclus dans l'essai clinique MAPS testée en analyse uni- et multivariée avant d'être validée par bootstrap. D'autre part, nous avons mimé *in cell*, l'inactivation par ARN interférence de plusieurs membres de la voie Hippo dans des cellules de lignées mésothéliales humaines (MSTO-211H, H2452, H28 et H2052).

Nous avons pu identifier plusieurs biomarqueurs du MPM :

- i) la kinase MST1 dont l'inactivation est un facteur de mauvais pronostic,
- ii) l'amphiréguline dont l'expression cytoplasmique est au contraire un facteur de bon pronostic et enfin
- iii) le CD44 dont l'expression élevée constitue un outil diagnostique du MPM.

Les approches *in cell*, nous ont permis de démontrer que les altérations de la voie RASSF/Hippo induisent une activité inappropriée de l'effecteur terminal YAP : le moins bon pronostic des patients présentant une inactivation de MST1 s'explique ainsi par le fait qu'en régulant l'activité de YAP, MST1 contrôle la balance apoptose/prolifération et prévient l'invasion et la croissance sans adhésion. En son absence, ces processus cellulaires sont dérégulés. Ce travail a donc démontré l'importance de l'axe CD44/RASSF1A/MST1 dans le contrôle d'une activité appropriée de YAP et de l'homéostasie des cellules mésothéliales. La compréhension des désordres cellulaires induits par la dérégulation de la voie RASSF/Hippo désigne YAP comme cible thérapeutique potentielle chez les patients atteints de MPM et présentant des altérations de cette voie de signalisation.

Retombées :

Grâce au soutien de l'AIR, Elodie Chevalier Maille a pu réaliser une thèse de sciences, qu'elle a soutenue en mars 2018.

Ses travaux ont été présentés dans différents congrès nationaux et fait l'objet d'une publication (MST1/Hippo promoter gene methylation predicts poor survival in patients with malignant pleural mesothelioma in the IFCT-GFPC-0701 MAPS Phase 3 trial. Maille E, Brosseau S, Hanoux V, Creveuil C, Danel C, Bergot E, Scherpereel A, Mazières J, Margery J, Greillier L, Audigier-Valette C, Moro-Sibilot D, Molinier O, Corre R, Monnet I, Gounant V, Langlais A, Morin F, Levallet G, Zalcman G. Br J Cancer. 2019 Feb;120(4):387-397) dans la renommée revue British Journal of Cancer (Impact Factor : 6.2), une seconde est actuellement en cours de finalisation.