



Unité ISTCT

Equipe CERVOxy

« Hypoxie, physiopathologies cérébrovasculaire et tumorale »

Caen, le 21 Aout 2019

Rapport du Projet « Les kinases NDR sont-elles des cibles thérapeutiques chez les patients atteints de cancers pulmonaires présentant une perte d'expression de RASSF1A ? » mené par Mr Julien Hoflack avec le soutien de l'AIR.

Objet du soutien financier sollicité auprès de l'AIR :

Le soutien financier sollicité auprès de l'AIR en 2015 avait pour objectif de financer l'indemnité de stage de Master 2 Recherche (M2R) de Mr Julien Hoflack, M2R dont l'objectif principal était de déterminer le rôle joué par les kinases NDR dans l'agressivité des cellules tumorales bronchiques n'exprimant plus le gène suppresseur de tumeur *RASSF1A*.

Contexte scientifique :

Le gène *RASSF1A* est un gène suppresseur de tumeur dont la fonction est fréquemment perdue dans les cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC), cette anomalie moléculaire concerne en effet, environ 25% des patients atteints de CBNPC. L'absence de *RASSF1A* engendre un phénotype « pro-métastatique » rendant compte de l'agressivité de ces tumeurs (les patients porteurs d'une perte d'expression de *RASSF1A* ont une médiane de survie globale et sans progression divisée par un facteur 3 comparée aux autres patients).

Nous souhaitons identifier quelle(s) protéine(s) au cœur de l'interactome de *RASSF1A* étai(en)t responsable(s) du phénotype pro-métastatique des tumeurs n'exprimant plus *RASSF1A*. Des résultats préliminaires nous suggéraient que ce phénotype métastatique pouvait être véhiculé par les kinases NDR1/2, des kinases membres de la voie de signalisation Hippo, une voie impliquée dans le développement et le contrôle de la taille des organes. Nous souhaitons démontrer cette hypothèse, en recherchant si l'extinction de l'expression de ces kinases permettaient de lutter contre les effets de la perte d'expression de *RASSF1A* (c'est-à-dire : l'induction d'un phénotype métastatique et l'altération de la division cellulaire).

Résultats Principaux :

Les cellules des lignées épithéliales bronchiques humaines H1299, A549 et H1650, présentant toute une hyperméthylation (inactivation) du promoteur du gène de *RASSF1A*, ont été transfectées par siARN (inactif, anti-NDR1 ou -NDR2). L'impact de l'extinction de ces kinases sur la prolifération, la mort cellulaire, la transition mésenchymo-épithéliale, la capacité des cellules à se déplacer a alors été étudié. Nous avons pu montrer que l'inactivation de l'expression des kinases NDR entraînait une diminution d'expression de la cadhérine-N et de la vimentine, diminutions concomitantes à une augmentation d'expression du syndécan-1 et/ou de la cadhérine E, c'est-à-

Unité ISTCT - UMR 6030, CNRS, CEA, Université de Caen Normandie

GIP CYCERON, boulevard Henri Becquerel, BP5229, 14074 Caen cedex ☎+33 (0)2 31 47 02 30 📠+33 (0)2 31 47 02 22

🌐www.istct.cyceron.fr



dire que nous avons démontré que les cellules des lignées H1299, A549 et H1650 n'exprimant plus les kinases NDR retrouvaient un phénotype épithélial. En accord avec ce résultat, les cellules des lignées H1299, A549 et H1650 n'exprimant plus les kinases NDR migraient moins rapidement et envahissaient deux fois moins le Matrigel® (lame basale artificielle) que les cellules exprimant les kinases NDR. Nous avons donc montré que les kinases NDR étaient bien impliquées dans la mise en mouvement des cellules tumorales bronchiques n'exprimant plus RASSF1A. Enfin, nous avons démontré pour la première fois à notre connaissance que les kinases NDR, étaient impliquées dans le déroulement de la division des cellules de lignées épithéliales bronchiques humaines et pouvaient provoquer des défauts de division conduisant à une augmentation de l'instabilité génomique des cellules cancéreuses.

Tous ces travaux ont permis d'étayer notre hypothèse selon laquelle les kinases NDR étaient responsable du phénotype agressif des cellules tumorales bronchiques n'exprimant plus RASSF1A et donc de désigner ces kinases comme cibles thérapeutiques de choix chez les patients atteints de CBNPC et porteurs d'une inactivation de RASSF1A.

Retombées :

Grâce au soutien de l'AIR, Mr Julien Hoflack a pu réaliser son stage de Master 2 Recherche en laboratoire, M2R qu'il a obtenu en Juin 2016.

Ses travaux ont été présentés lors des 9èmes journées scientifiques du Cancéropôle Nord-Ouest. Deauville / Mercredi 18, jeudi 19 et vendredi 20 mai 2016 (Hoflack J, Keller M, Bergot E, Zalcman G, Levallet G. Les Kinases NDR sont-elles des cibles thérapeutiques chez les patients atteints de cancers bronchiques présentant une perte d'expression de RASSF1A ?).

Unité ISTCT - UMR 6030, CNRS, CEA, Université de Caen Normandie

GIP CYCERON, boulevard Henri Becquerel, BP5229, 14074 Caen cedex ☎+33 (0)2 31 47 02 30 📠+33 (0)2 31 47 02 22

🌐 www.istct.cyceron.fr



Normandie Université