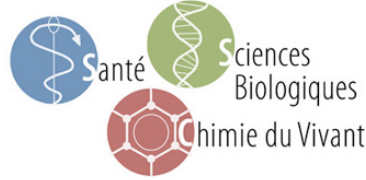




ECOLE DOCTORALE **SSBCV**



**Année 2017-2018 - Demande d'allocation doctorale
ED Santé, Sciences Biologiques et Chimie du Vivant (SSBCV) n°549**

1. Informations administratives :

Nom de l'encadrant responsable de la thèse : Thierry Lecomte (PU-PH)
Unité : GICC
Equipe : PATCH (Pharmacologie des anticorps thérapeutiques chez l'Homme)
Filière de rattachement : E
Email de l'encadrant : thierry.lecomte@univ-tours.fr

Co-direction : William Raoul (CR Inserm)
william.raoul@univ-tours.fr

2. Titre de la thèse : Les anticorps anti-EGFR combinés aux analogues de la curcumine dans le cancer colorectal métastatique : optimisations thérapeutique et pharmacodynamique.

3. Résumé :

Le cancer colorectal métastatique représente un problème majeur de santé publique en raison de sa fréquence et de sa gravité. Les chimiothérapies à base d'anticorps monoclonaux (AcMo) thérapeutiques qui ciblent l'Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR), le cétuximab et le panitumumab, ont montré un bénéfice dans le traitement du cancer colorectal métastatique 1 chez les patients atteints d'une tumeur non-mutée RAS 2. Ces AcMo n'étant pas efficaces chez tous les patients, il est nécessaire de développer des stratégies d'optimisation de leur utilisation afin d'améliorer leur efficacité anti-tumorale. La recherche et la validation de nouveaux biomarqueurs prédictifs d'efficacité du traitement est aussi primordiale.

La curcumine, polyphénol issu du rhizome *Curcuma longa*, présente des effets antioxydants, anti-inflammatoires et immuno-modulateurs. De nombreuses études pré-cliniques ont montré que ce composé pouvait présenter des effets anticancéreux par inhibition de la prolifération et induction de l'apoptose. Il a été montré récemment que la curcumine pouvait permettre de passer outre la résistance de cellules de cancer gastrique au 5-Fluorouracile en modulant la voie NF- κ B 3. D'autres données récentes ont montré le rôle de la curcumine dans la promotion de la dégradation des checkpoints PD-L1 (CD274 ou B7h1) via l'ubiquitine au sein de la cellule cancéreuse 4.

Le but de notre projet est d'étudier si l'association originale de la curcumine (et ses analogues) aux AcMo anti-EGFR permet d'augmenter leur efficacité dans le cancer colorectal métastatique ainsi que d'étudier l'expression de PD-L1 et PD-L2 (CD273 ou B7-H2) comme nouveaux biomarqueurs prédictifs d'efficacité.

Dans cette optique, nous utiliserons des modèles in vitro de lignées de cellules cancéreuses colorectales (avec statuts RAS et RAF bien établis) et des modèles pré-cliniques murins de xénogreffe orthotopique de cancer colorectal avec suivi de l'évolution tumorale par imagerie (échographie haute résolution et bioluminescence). Ces derniers paramètres, qui quantifieront l'évolution de la tumeur primaire et des métastases au cours du temps, nous permettront de mettre en évidence une modification de la relation dose - concentration sanguine - effet anti-tumoral du cétuximab ou du panitumumab lors de notre combinaison thérapeutique. Nous évaluerons l'expression des checkpoints PD-L1 et PD-L2 directement au niveau des cellules tumorales in vitro et par les cellules circulantes épithéliales cancéreuses dans les modèles in vivo 5.

Si les résultats vont dans le sens d'une amélioration de l'efficacité anti-tumorale des AcMo anti-EGFR associés à la curcumine ou ses analogues, la prochaine étape sera la conception d'une étude de recherche clinique ayant pour objectif de valider la combinaison médicamenteuse envisagée. A plus long terme, notre ambition est de fournir une approche optimisée dans la prise en charge des patients atteints de cancer colorectal et de sélectionner précocement les patients susceptibles de tirer le plus grand bénéfice de cette combinaison de médicaments. De plus, les résultats pourront être transposés à d'autres pathologies cancéreuses.

Bibliographie

- 1 Francoso, A. & Simioni, P. U. Immunotherapy for the treatment of colorectal tumors: focus on approved and in-clinical-trial monoclonal antibodies. *Drug design, development and therapy* 11, 177-184, doi:10.2147/DDDT.S119036 (2017).
- 2 You, B. & Chen, E. X. Anti-EGFR monoclonal antibodies for treatment of colorectal cancers: development of cetuximab and panitumumab. *Journal of clinical pharmacology* 52, 128-155, doi:10.1177/0091270010395940 (2012).
- 3 Kang, Y. et al. Curcumin sensitizes human gastric cancer cells to 5-fluorouracil through inhibition of the NFkappaB survival-signaling pathway. *OncoTargets and therapy* 9, 7373-7384, doi:10.2147/OTT.S118272 (2016).
- 4 Lim, S. O. et al. Deubiquitination and Stabilization of PD-L1 by CSN5. *Cancer cell* 30, 925-939, doi:10.1016/j.ccell.2016.10.010 (2016).
- 5 Schott, D. S., Pizon, M., Pachmann, U. & Pachmann, K. Sensitive detection of PD-L1 expression on circulating epithelial tumor cells (CETCs) could be a potential biomarker to select patients for treatment with PD-1/PD-L1 inhibitors in early and metastatic solid tumors. *Oncotarget* 8, 72755-72772, doi:10.18632/oncotarget.20346 (2017).

4. Résumé en anglais :

Increase of anti-EGFR monoclonal antibodies efficacy by association with curcumin or curcumin analogs in metastatic colorectal cancer ?

Colorectal cancer is a global health problem because of its frequency and severity. Chemotherapy associated with therapeutic monoclonal antibodies (mAbs), such as cetuximab and panitumumab (both are anti-epidermal growth factor – EGFR mAbs), has shown benefit in metastatic colorectal cancer patients without RAS mutation. These mAbs are not effective

in all patients and there is therefore a need to increase their anti-tumoral efficacy. The characterization and the validation of new predictive biomarkers is also essential.

Curcumin, a polyphenolic compound of turmeric *Curcuma longa*, has anti-oxidant, anti-inflammatory and immune-modulatory effects. Numerous pre-clinical studies have shown anti-tumoral effects of this phenol, ie inhibition of proliferation and induction of apoptosis. Recently, curcumin was shown to overcome gastric cancer cells resistance to 5-fluorouracil via NK-kB pathway. Curcumin has also an effect on the degradation of immune checkpoints PD-L1 via ubiquitin in cancerous cells.

Our main goal is to study the association of curcumin (and its analogues) with anti-EGFR mAbs in order to increase their efficacy in metastatic colorectal cancer and to evaluate the expression of PD-L1 and PD-L2 as new predictive biomarkers of efficacy.

In this context, we will use in vitro models of colorectal cancer cell lines with well-established RAS and RAF status and murine pre-clinical models of orthotopic xenografts of colorectal cancer, with a particular emphasis in measurement of tumor and metastasis over time by high-resolution echography and bioluminescence, respectively. These latter parameters will allow us to observe a change in dose - blood concentration - anti-tumoral effects of cetuximab and panitumumab during our combination. We will evaluate checkpoint PD-L1 and PD-L2 expression in tumoral cells in vitro and by circulating epithelial tumoral cells in vivo.

If the results show an increase in the anti-tumoral efficacy of anti-EGFR mAbs associated with curcumin or its analogs, the next step is to design a clinical study aiming at the confirmation of the interest of the association. Our ambition is to treat metastatic colorectal cancer patients with a robust and personalized therapeutic approach and to select at an early stage patients that will benefit from this therapy. Results could be available and transferable to other malignancies.