

Modélisation dynamique de la régulation de la voie RAF-MEK-ERK dans les cellules du carcinome hépatocellulaire exposées au Sorafénib

Anne-Sophie GIACOBBI, LAMFA, Université de Picardie

Youcef Mammeri, LAMFA, Université de Picardie

Antoine Galmiche, Chef de service de Biochimie, CHU Amiens

La cascade RAF-MEK-ERK est une des principales voies oncogéniques. Son implication dans l'apparition des cancers chez l'homme a été mise en évidence dans pratiquement tous les types de tumeurs, notamment avec la découverte de mutations somatiques activant les gènes RAS ou RAF. Dans le carcinome hépatocellulaire (CHC), qui est la forme la plus fréquente de cancer primitif du foie, la voie RAF-MEK-ERK est constamment retrouvée activée. Cependant, cette activation constitutive survient en l'absence de mutations de RAS/RAF. Des mécanismes complexes, incluant notamment des remaniements du génome tumoral et des altérations épigénétiques sont impliqués. Le sorafénib, le médicament de référence et le seul présentant une efficacité prouvée, est un inhibiteur de la voie RAF-MEK-ERK.

Pour mieux comprendre comment la voie RAF-MEK-ERK est régulée dans le contexte du ciblage thérapeutique, nous avons utilisé une approche systémique des composants de cette voie dans un panel de cellules de CHC exposées au sorafénib. Un modèle mathématique, reposant sur la cinétique de Michaelis-Menten, a été construit pour analyser la régulation des kinases BRAF, CRAF, MEK et ERK dans les lignées humaines Hep3B, PLC/PRF5 et Huh7, qui constituent respectivement des modèles de résistance, de résilience et de sensibilité au sorafénib.

Références

- [1] A. GALMICHE, B. CHAUFFERT AND JC. BARBARE, *New biological perspectives for the improvement of the efficacy of sorafenib in hepatocellular carcinoma*, Cancer Lett. 2014, 1:346(2)-159-62.
- [2] C. GODIN, S. DUPONT, Z. EZZOUKHRY, C. LOUANDRE, D. CAHTELAIN, L. HENAUT, C. SABBAGH, JM. REGIMBEAU, JC. MAZIERE, JC. BARBARE, B. CHAUFFERT AND A. GALMICHE, *Heterogeneous sensitivity of hepatocellular carcinoma to sorafenib revealed by the short-term culture of tumor fragments*, Anticancer-Res. 2013, 33(4)-1415-20.
- [3] W. KOLCH, M. HALSZ, M. GRANOVSKAYA AND BN. KHOLODENKO, *The dynamic control of signal transduction networks in cancer cells*, Nat Rev Cancer. 2015, 15(9)-517-27.
- [4] R.J. ORTON, OE. STURM, V. VYSHEMIRSKY, M. CALDER, DR. GILBERT AND W. KOLCH, *Computational modelling of the receptor-tyrosine-kinase-activated MAPK pathway*, Biochem J. 2005, 392-249-61.
- [5] SY. SHIN, O. RATH, SM. CHOO, F. FEE, B. MCFERRAN, W. KOLCH AND KH. CHO, *Positive- and negative-feedback regulations coordinate the dynamic behavior of the Ras-Raf-MEK-ERK signal transduction pathway*, Journal of Cell Science 122. 2009, 425-435.

Anne-Sophie GIACOBBI, LAMFA, Université de Picardie Jules Verne, 33 rue Saint Leu, 80039 Amiens
anne-sophie.giacobbi@u-picardie.fr

Youcef Mammeri, LAMFA, Université de Picardie Jules Verne, 33 rue Saint Leu, 80039 Amiens
youcef.mammeri@u-picardie.fr

Antoine Galmiche, Centre hospitalier Universitaire Amiens-Picardie, 80054 Amiens
galmiche.antoine@chu-amiens.fr