

Modélisation dynamique de la voie RAS-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, Service de Biochimie, CHU Amiens

La cascade RAS-RAF-MEK-ERK est une des principales voies oncogéniques de transduction du signal. Son implication dans l'apparition des cancers chez l'homme a été mise en évidence dans pratiquement tous les types de tumeur. Dans le carcinome hépatocellulaire (CHC), qui est la forme la plus fréquente de cancer primitif du foie, la voie RAS-RAF-MEK-ERK est constamment retrouvée activée. Cependant, dans cette activation, aucune mutation de RAS/RAF a été identifiée. Des mécanismes complexes, incluant notamment des remaniements du génome tumoral et des altérations épigénétiques sont impliqués. Le sorafénib, le médicament actuel de référence, est un inhibiteur de la voie RAS-RAF-MEK-ERK.

Pour mieux comprendre comment la voie RAS-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 et la loi d'action de masse a été construit pour analyser la régulation des principaux composants de la voie dans les lignées cellulaires humaines Hep3b, PLC/PRF5 et Huh7, qui constituent respectivement des modèles de résistance, de résilience et de sensibilité au sorafénib.

Références

- [1] Z. SAIDAK, A. GIACOBBI, CHRISTOPHE LOUANDRE, C. SAUZAY, Y. MAMMERI, A. GALMICHE, *Mathematical modelling unveils the essential role of cellular phosphatases in the inhibition of RAF-MEK-ERK signalling by sorafenib in hepatocellular carcinoma cells*, Cancer Lett. 2017, 392 1-8.
- [2] 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.
- [3] 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.
- [4] 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.

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