

La voie de signalisation cellulaire FGF/FGFR: une nouvelle cible thérapeutique dans les liposarcomes dédifférenciés

Florence PEDEUTOUR et **Laurence BIANCHINI** (CHU de Nice et IRCAN –Institut de Recherche sur le Cancer et le Vieillissement Nice) en collaboration avec **Antoine ITALIANO** (Institut Bergonié, Bordeaux) et **Isabelle BIRTWISLE-PEYROTTE**s anatomo-pathologiste référente du Groupe Sarcomes Français et **Esma SAADA** oncologue médicale (Centre Antoine-Lacassagne, Nice).

Résumé

Les patients atteints de liposarcomes dédifférenciés métastatiques ne bénéficient pas encore de traitements efficaces. Des résultats préliminaires de notre équipe ainsi que de la littérature suggèrent que **la voie de signalisation FGF (Fibroblast Growth Factor/FGFR (FGF Receptor) est impliquée dans la liposarcomagenèse et pourrait par conséquent constituer une cible thérapeutique pertinente dans les liposarcomes bien différenciés/dédifférenciés**. Nos objectifs sont les suivants :

Objectif 1: Déterminer le statut et le rôle de la voie FGFR dans la tumorigenèse des liposarcomes bien différenciés/dédifférenciés

Objectif 2: Identifier les mécanismes responsables de la sensibilité et de la résistance des cellules de liposarcomes dédifférenciés aux inhibiteurs de FGFR

Introduction

Liposarcomes: des traitements efficaces sont encore à trouver pour les sarcomes les plus fréquents

Les liposarcomes sont les sarcomes des tissus mous les plus fréquents. Les liposarcomes bien différenciés (LBD) également appelés "tumeurs lipomateuses atypiques" lorsqu'ils sont de localisation périphérique sont des tumeurs de malignité dite « intermédiaire » en raison de leur taux de récurrence important et de leur faible tendance à métastaser. Les liposarcomes dédifférenciés (LDD) comprennent une composante LBD et une composante sarcomateuse non lipogénique de grade histologique variable. Plus de 50% des LDD récidivent localement. Une proportion significative des patients conserve une tumeur non opérable qui donnera des métastases dans 20% des cas de LDD. Le pronostic des LDD est sombre avec un taux de mortalité à 5 ans de 30%. Les chimiothérapies classiques sont peu efficaces [1] et les options alternatives sont pour l'instant limitées. La découverte de caractéristiques moléculaires telles que l'amplification et la surexpression des gènes *MDM2* et *CDK4* a suscité de l'espoir mais les thérapies ciblant *MDM2* et *CDK4* ne sont pour l'instant pas couronnées de succès. **Par conséquent, il est urgent d'identifier de nouvelles cibles thérapeutiques dans les LBD/LDD.**

A la recherche de nouvelles options thérapeutiques: la voie FGF/FGFR en tant que nouvelle cible pour les LBD/LDD

Les FGFRs sont des récepteurs transmembranaires. La liaison ligand (FGF)-récepteur (FGFR) est stabilisée par des protéoglycanes à héparane sulfates dont les **syndecans**. Le FGFR activé phosphoryle FGFR substrate 2 (**FRS2**) et recrute GRB2. S'ensuit l'activation des voies RAS/MAPK et PI3K/AKT qui génèrent prolifération, migration, survie et différenciation. La dérégulation de la signalisation FGF/FGFR a été décrite dans de nombreux types de cancers, ce qui fait des FGFRs des cibles prometteuses pour les thérapies anti-cancer. Des inhibiteurs des FGFRs sont en cours de développement et d'évaluation clinique [2]. **En ce qui concerne les LBD et LDD, plusieurs données suggèrent que la voie FGF/FGFR est impliquée dans la liposarcomagenèse et pourrait par conséquent constituer une**

cible thérapeutique pertinente dans ces tumeurs: -1) des études génomiques ont montré que **FRS2** -qui code pour une protéine adaptatrice jouant un rôle critique dans la signalisation FGFR- est **amplifié et surexprimé dans les LBD et les LDD** presque aussi fréquemment que *MDM2* ([3]; Bianchini L., données de CGH et RT-PCR quantitative non publiées); **-2)** Selon Zhang *et al.* [4], **la voie FGFR est activée dans les LDD**; **-3)** Nos résultats très récemment publiés dans *Carcinogenesis* [5] suggèrent que la voie Syndecan-1/FGF2 est impliquée dans la prolifération des cellules de LBD et pourrait jouer un rôle dans la tumorigenèse des LDD.

Hypothèses et objectifs

Objectif 1: Déterminer le statut et le rôle de la voie FGFR dans la tumorigenèse des LBD/LDD en analysant :

- L'expression et la localisation des FGFs et FGFRs dans les LBD/LDD à la fois sur une grande collection de tumeurs primaires et sur les lignées de LBD et LDD que nous avons établies.
- La valeur pronostique de l'expression des FGFRs.
- Les effets de la manipulation de l'expression des FGFRs dans les cellules de LBD et LDD sur la prolifération, le cycle cellulaire, l'apoptose et leur capacité à se différencier en adipocytes.
- Si la phosphorylation des FGFR bloque la différenciation adipocytaire des cellules de liposarcome.
- Si le niveau d'activation de la voie FGF régule la croissance tumorale *in vivo* (xénogreffes).
- Le rôle spécifique des syndecans

En effet, nos résultats [5] montrent d'une part que la voie syndecan-1/FGF2 est impliquée dans la prolifération de cellules souches adipeuses humaines indifférenciées et d'autre part que le maintien d'un niveau élevé de syndecan-1 dans ces cellules inhibe leur différenciation en adipocytes. L'hypothèse que nous voulons tester est que le syndecan-1 est impliqué dans la dédifférenciation des LDD.

Objectif 2: Identification des mécanismes de sensibilité et de résistance des cellules de LDD aux inhibiteurs de FGFR

Notre but est d'identifier dans les LDD des caractéristiques moléculaires qui prédisent la réponse et la résistance aux thérapies ciblant la voie FGFR en utilisant:

- Un panel de lignées cellulaires de LDD établies dans notre laboratoire et extensivement caractérisées (CGH et RNA seq) qui représentent une ressource unique pour cribler des drogues ciblant une tumeur rare
- Une approche protéomique, complémentaire de l'approche génomique dans le processus de crible de drogues
- Des modèles de xénogreffes et une tumorotheque contenant des centaines d'échantillons congelés et des données cliniques complètes.

Crible des inhibiteurs ciblant FGFR: les effets des inhibiteurs de FGFR sur la viabilité cellulaire, le cycle cellulaire, et l'apoptose seront testés sur notre panel de lignées de LDD.

Identification *in vitro* de biomarqueurs génomiques prédictifs de sensibilité /résistance primaires: nous identifierons les déterminants de la sensibilité aux inhibiteurs de FGFR en effectuant des **cribles siRNA** parallèles à haut débit en utilisant une banque ciblant toutes les protéine kinases et phosphatases connues dans notre panel de lignées de LDD.

Identification *in vitro* d'aberrations protéomiques impliquées dans la résistance secondaire aux inhibiteurs de FGFR dans les LDD: en utilisant des lignées de LDD résistantes aux inhibiteurs, nous analyserons les modifications du protéome avec l'acquisition de la résistance à ces inhibiteurs. En reliant l'activité des inhibiteurs aux données de génomique et protéomique, nous pourrions caractériser l'activité des inhibiteurs de FGFR, identifier de puissants marqueurs précliniques de l'activité des drogues et des mécanismes de résistance dans les LDD.

L'utilisation de modèles de xénogreffes nous permettra ensuite de valider "in vivo" nos résultats obtenus "in vitro".

Notre but ultime est que la prise en compte de nos résultats permette d'améliorer la prise en charge des patients.

Références

1. Italiano A, et al. Advanced well-differentiated/dedifferentiated liposarcomas: role of chemotherapy and survival. *Ann Oncol.* 2012;23:1601-7.
2. Dieci MV, et al. Fibroblast growth factor receptor inhibitors as a cancer treatment: from a biologic rationale to medical perspectives. *Cancer Discov.* 2013; 3: 264-79. 2013
3. Wang et al *Genes Chromosomes Cancer* 2011;50:849-58
4. Zhang K, et al. Amplification of FRS2 and activation of FGFR/FRS2 signaling pathway in high-grade liposarcoma. *Cancer Res.*, 2013;73:1298-307.
5. Zaragosi LE, Dadone B, Michiels JF, Marty M, Pedeutour F, Dani C, Bianchini L. Syndecan-1 regulates adipogenesis: new insights in dedifferentiated liposarcoma tumorigenesis. *Carcinogenesis* 2015; 36:32-40.