

FICHE DE POSTE INTERNAT EN PHARMACIE DES IPR – MARSEILLE
Equipe Hervé Kovacic

Laboratoire d'accueil :

Inserm U911, Centre de recherche en oncologie biologique et oncopharmacologie (CRO2).

Equipe 2,

Faculté de Pharmacie Marseille

Site web <http://www.cro2-marseille.pharmacie.univ-mrs.fr/>

Contact herve.kovacic@amu-univ.fr

Thématique :

Notre équipe regroupe des membres dont les compétences vont de la biophysique, biologie cellulaire et moléculaire jusqu'à la recherche clinique appliquée à l'étude des intégrines, des Rho-GTPases, des microtubules et de manière plus générale du cytosquelette. Ces différents éléments représentent des intégrateurs majeurs des signaux du microenvironnement tumoral. Nos travaux se développent selon deux axes : Caractériser le rôle du microenvironnement redox dans la progression tumorale et évaluer son impact sur la réponse thérapeutique afin d'améliorer l'efficacité des chimiothérapies anticancéreuses.

L'évolution métastatique d'une tumeur primaire représente une cause majeure de mort par cancer. Nous étudions le rôle de Nox1, une NADPH oxydase produisant des espèces réactives de l'oxygène (ROS) dont l'expression est augmentée dans les tumeurs porteuses d'une mutation K-Ras. Nous avons récemment identifié Nox1 comme un régulateur majeur de la migration et l'invasion tumorale au travers de la modulation de la signalisation dépendant de RhoA et des intégrines (Sadok et al, 2009). Notre objectif consiste à évaluer l'impact de Nox1 sur l'occurrence de métastases dans divers modèles expérimentaux.

Les ROS ont été décrits par de nombreux travaux comme capable d'impacter l'efficacité des chimiothérapies. Nos travaux montrent que l'efficacité de l'oxaliplatine est antagonisée par le Cetuximab (anticorps monoclonal anti-EGFR) au travers de l'inhibition de la formation de ROS par le Cetuximab (Dahan et al. 2009). De ce fait, l'association oxaliplatine/Cetuximab s'est révélée délétère sur des patients atteints d'un cancer colorectal métastatique porteur de la mutation K-Ras. L'objectif de cet axe consiste à définir des stratégies de modulation du stress oxydatif aboutissant à l'amélioration de l'efficacité thérapeutique. Une partie de ces travaux est développée autour des agents antimicrotubules : MTA (Taxol, Taxotère, Vinflunine,...) qui représente une classe d'agents anticancéreux majeure.

Sujet proposé :

Près de 37 000 nouveaux cas de cancer colorectal sont diagnostiqués chaque année en France, au stade métastatique dans 25 % des cas. Malgré le développement de nouvelles chimiothérapies, le taux de survie des patients reste faible. La résistance des cellules tumorales à la chimiothérapie en est la cause principale. En effet près de 50 % des patients ne répondent pas aux traitements utilisés tel que le FOLFOX, chimiothérapie contenant de l'oxaliplatine. Nos études précédentes et nos données préliminaires nous ont permis d'établir une hypothèse concernant le mécanisme de résistance à l'oxaliplatine développé par les cellules tumorales colorectales. Les espèces réactives de l'oxygène (ROS) produites par l'enzyme Nox1 seraient essentielles pour l'efficacité du traitement. Plusieurs études récentes ont montré que les ROS sont capables d'induire la mort cellulaire en réponse à différents traitements. Ce serait le cas pour l'oxaliplatine. Le projet proposé consiste à caractériser

l'implication de Nox1 dans le mécanisme thérapeutique de l'oxaliplatine. Ces travaux seront réalisés sur différentes lignées cellulaires et devront par la suite être validés in vivo. A cette fin une banque de pièces tumorales sera mise en place en coordination avec le service d'oncologie digestive de l'hôpital de la Timone (Pr. J.F. Seitz).

Cursus :

Master 2 recherche : physiopathologie humaine spécialité oncologie
Doctorat d'université spécialité oncologie

Membres de l'équipe :

ALLEGRO Diane (ASI AMU); ANDRE Marc (TCH INSERM); BARBIER Pascale (MCU) ; BREUZARD Gilles (MCU) ; DAHAN Laetitia (MCU-PH) ; DEVRED François (MCU) ; DOUILLARD Soazig(IE AMU) ; GARROUSTE Françoise (MCU) ; KOVACIC Hervé (PU) ; LELOUP Ludovic (MCU) ; LUIS José (PU); MONJANEL-MOUTERDE Suzanne (MCU, praticien attaché) ; PAGANO Alessandra (MCU) ; PARAT Fabrice (TCH AMU) ; PEYROT Vincent (PU) ; POMMIER Gilbert (MCU-PH) ; SEITZ Jean-François (PU-PH) ; THUAUT Sylvie (MCU).