

## Présentation

L'EA 3836 « Unité de ciblage pharmacologique en oncologie » est composée de personnel scientifique et technique du CAL, d'un PU-PH en oncologie médicale et de deux PU-PH en chirurgie cervico-faciale. Hors activité hospitalière (le laboratoire appartient à la plate-forme hospitalière de génétique moléculaire des cancers de l'INCA), l'activité de l'unité est dédiée à la recherche translationnelle, avec deux axes complémentaires, un axe de recherche pré-clinique et un axe de recherche clinique. L'équipe est spécialisée dans la pharmacologie des médicaments anti-cancéreux.

L'objectif est de mettre en place une Médecine Personnalisée, au plan des choix de traitement administré (caractérisation somatiques des tumeurs) mais également des posologies (approche pharmacocinétique et pharmacogénétique).

Nos travaux de recherche sont destinés à optimiser l'utilisation d'agents chimiothérapeutiques, particulièrement dans le traitement des cancers ORL, cancers du sein et cancers digestifs.

La majorité de nos travaux pré-clinique, sur modèles de lignées tumorales humaines xénotreffées sur des souris immunodéficientes, est centrée sur la combinaison de nouvelles drogues ciblées avec des agents cytotoxiques classiques et/ou l'irradiation, dans le but d'apporter des bases rationnelles pour la conception d'essais cliniques originaux, en particulier en pathologie ORL.

Nos travaux cliniques sont principalement des études prospectives destinées à identifier des paramètres prédictifs de la résistance et/ou de toxicité aux traitements anticancéreux, que ce soit des caractéristiques intrinsèques des patients (études pharmacogénétiques de polymorphismes constitutionnels à partir d'un simple prélèvement sanguin), ou des caractéristiques propres à la tumeur (mutations somatiques, profils d'expression...).

Nous réalisons également une activité de recherche dans le domaine de la pharmacocinétique, essentiellement dans le cadre de phases I-II, avec comme objectif de mettre en évidence des relations entre les paramètres pharmacocinétiques et la toxicité et/ou l'efficacité du traitement permettant pour un traitement donné de définir une fenêtre thérapeutique optimale, dans le but de réaliser des ajustements individuels de posologie.

L'unité est rattachée au Cancéropôle PACA : elle est impliquée dans l'Axe A « Biologie et (épi)génétique de la cellule cancéreuse » et dans l'Axe C « Biomarqueurs et évaluation des cibles ».

L'analyseur Mass Array system4 (SEQUENOM) a été acheté et mis en service par le laboratoire d'Oncopharmacologie en janvier 2013. Cet équipement fait parti de la plateforme Signal Life (LabEx) de l'Université de Nice et peut être utilisé par les équipes hospitalières ainsi que les équipes de recherche de l'IRCAN ou de l'IBV.

## Domaines scientifiques

- Pharmacogénétique
- Pharmacologie clinique des thérapeutiques ciblées en cancérologie
- Pharmacologie pré-clinique des thérapeutiques ciblées en cancérologie
- Pharmacocinétique clinique
- Génotypage haut débit : Mass Array Analyseur4 (Sequenom)

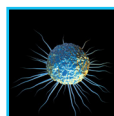
## Responsable

Gérard MILANO  
gerard.milano@nice.unicancer.fr  
Tél. : 04.92.03.15.55  
Fax : 04.92.81.71.31

## Lieu d'implantation

Centre Antoine Lacassagne  
Bât. B, 5<sup>e</sup> étage  
33 avenue de Valombrose  
06189 Nice Cedex 2

## Tutelle :



## Publications majeures

- Etienne-Grimaldi M.-C., Formento P., Degeorges A., Pierga J.-Y., Delvar R., Pivot X., Dalenc F., Espie M., Veyret C., Formento J.-L., Francoual M., De Cremoux P., Milano G.

**Prospective analysis of the impact of VEGF-A gene polymorphisms on pharmacodynamics of bevacizumab-based therapy in metastatic breast cancer patients.** Br J Clin Pharmacol. 2011 Jun;71(6):921-8.

- Bozec A, Sudaka A, Etienne-Grimaldi MC, Brunstein MC, Fischel JL, Milano G. **Antitumor activity of cetuximab associated with the taxotere-cisplatin-fluorouracil (TPF) combination on an orthotopic head and neck cancer model.** Oral Oncol. 2011 Oct;47(10):940-5.

- Thariat J, Etienne-Grimaldi MC, Grall D, Bensadoun RJ, Cayre A, Penault-Llorca F, Veracini L, Francoual M, Formento JL, Dassonville O, De Raucourt D, Geoffrois L, Giraud P, Racadot S, Moriniere S, Milano G, Van Obberghen-Schilling E. **Epidermal Growth Factor Receptor protein detection in head and neck cancer patients: a many faceted picture.** Clin Cancer Res. 2012 Mar 1;18(5):1313-1322.

- Etienne-Grimaldi MC, Bennouna J, Formento JL, Douillard JY, Francoual M, Hennebel I, Chatelut E, Francois E, Faroux R, El Hannani C, Jacob JH, Milano G. **Multifactorial pharmacogenetic analysis in colorectal cancer patients receiving 5-fluorouracil-based therapy together with cetuximab-irinotecan.** Br J Clin Pharmacol. 2012 May;73(5):776-785.

- Thariat J, Bensadoun RJ, Etienne-Grimaldi MC, Grall D, Penault-Llorca F, Dassonville O, Bertucci F, Cayre A, De Raucourt D, Geoffrois L, Finetti P, Giraud P, Racadot S, Moriniere S, Sudaka A, Van Obberghen-Schilling E, Milano G. **Contrasted outcomes to gefitinib on tumoral IGF1R expression in head and neck cancer patients receiving postoperative chemoradiation (GORTEC trial 2004-02).** Clin Cancer Res. 2012 Sep 15;18(18):5123-33.

- Sudaka A, Susini A, Lo Nigro C, Fischel JL, Toussan N, Formento P, Tonissi F, Lattanzio L, Russi E, Etienne-Grimaldi MC, Merlano M, Milano G. **Combination of bevacizumab and irradiation on uveal melanoma: an in vitro and in vivo preclinical study.** Invest New Drugs. 2013 Feb;31(1):59-65.

## Réseau/rayonnement

• Au niveau local, nous travaillons en partenariat avec des équipes de l'IRCAN (G. Pages) et de l'IBV (E. van Obberghen).

• Au niveau régional, dans le cadre du Cancéropôle PACA, nous interagissons avec l'équipe de J. Ciccolini (APHM Marseille).

• Au niveau national, nous coordonnons des études multicentriques de recherche translationnelle clinique, à travers notamment des Programmes Hospitaliers de Recherche Clinique (PHRC), dont 3 sont actuellement en cours :

- Une étude pharmacogénétique dans les cancers colorectaux métastatiques traités par chimiothérapie ± thérapie ciblée, - Une étude pharmacogénétique dans les cancers ORL traités par radio-chimiothérapie, et

- Une étude pilote de dépistage d'un déficit en dihydropyrimidine deshydrogénase (DPD, enzyme du catabolisme du 5FU) chez des patientes avec cancer du sein métastatique traitées par capécitabine. Nous avons également de nombreux partenariats avec des groupes de travail en oncologie médicale comme le GERCOR (cancers digestifs) ou le GORTEC (cancers ORL).

• Au plan international, notre laboratoire fait référence pour ses travaux princeps sur la DPD, et nous sommes partenaires dans cette thématique dans 2 études coordonnées par le Pr A. Van Kuilenburg (Amsterdam, Pays-bas). Nous collaborons également étroitement avec l'équipe du Pr M. Merlano (Cuneo, Italie) pour des études pré-cliniques.

## Mots clés

- Cancérologie
- Pharmacologie cellulaire et moléculaire
- Pharmacologie clinique
- Thérapie ciblée
- Chimiothérapie
- Pharmacocinétique
- Génotypage haut débit : Mass Array Analyseur4 (Sequenom)
- Biostatistiques

## Équipe de recherche

L'unité comprend 13 membres :

- G. Milano, PH biologiste
- J. Santini, PUPH en chirurgie ORL
- J.-M. Ferrero, PUPH en oncologie médicale
- L. Castillo, PUPH en chirurgie ORL
- A. Bozec, MD, PHD
- M.-C. Etienne-Grimaldi, Biologiste
- N. Ebran, cadre biologiste
- P. Formento, technicien supérieur
- L. Llorca, technicien de laboratoire
- K. ILC, technicien de laboratoire
- H. Benyaya, technicien de laboratoire
- C. Marrone, secrétaire
- L. Martin, aide de laboratoire
- Masters 2, thèses, post doc