

# Optimization of gemcitabine-based chemoradiotherapy with a poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor, in a pancreatic cancer cell line, MIA PaCa-2

W. WAISSI

EA 3430 : Progression tumorale et microenvironnement

Laboratoire de radiobiologie

Centre Paul STRAUSS

STRASBOURG



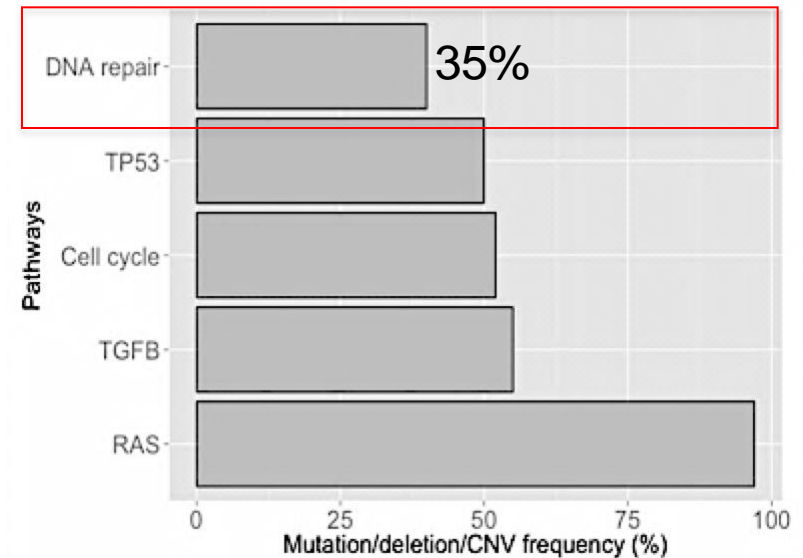
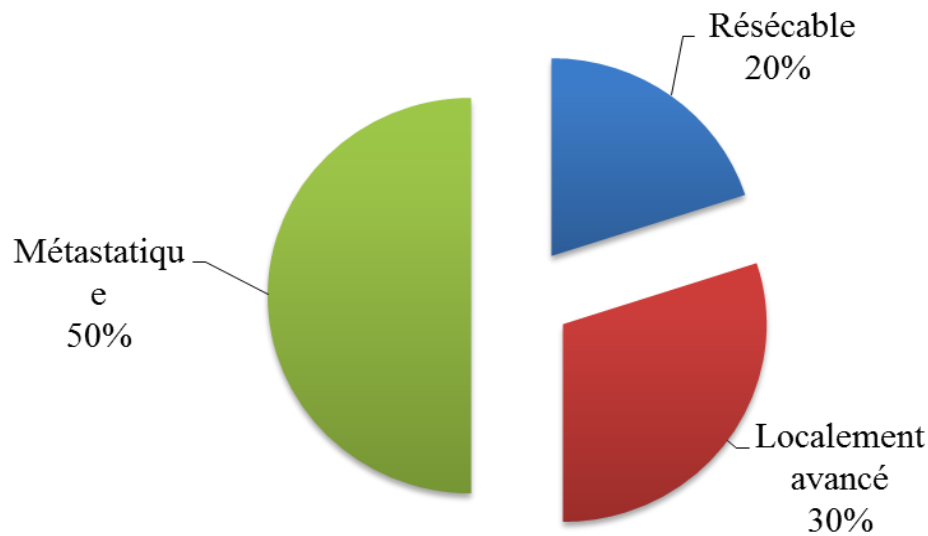
**CENTRE PAUL STRAUSS**  
centre régional de lutte contre le cancer

Sous la direction de Pr Georges NOEL

Incidence : 11 662 nouveaux cas en 2012

Pronostic : Survie globale à 5 ans : 5%

Principales mutations : K-Ras, TP53, CDKN2A, Smad4



*Inca 2012*

*Vincent et al. The lancet 2012*

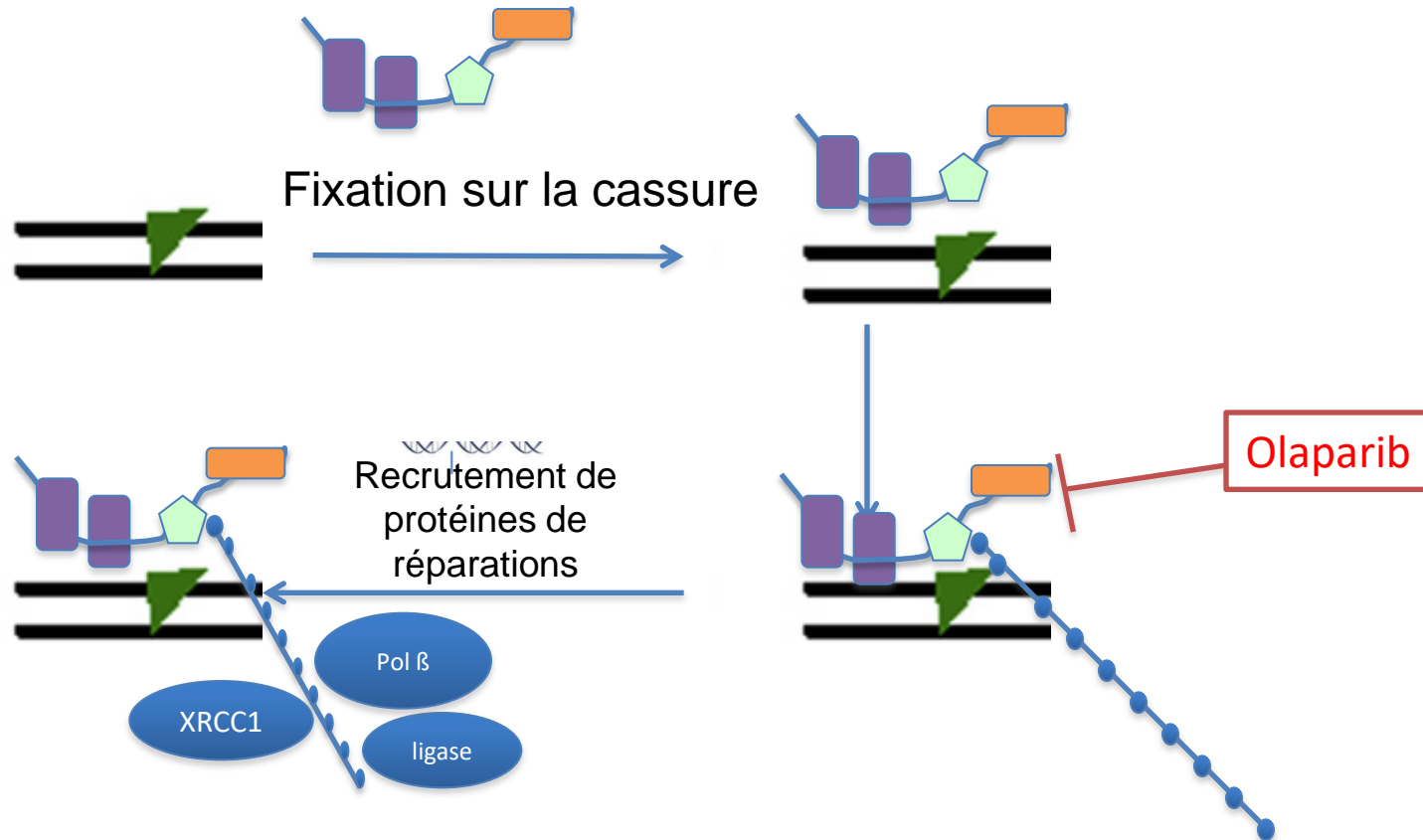
*Siegel et al. CA. Cancer J. Clin. 2013*

*Witkiewicz et al. Nat Commun. 2015*

*Waddell et al. Nature. 2015*

*Bailey et al. Nature 2016*

## PARP-1



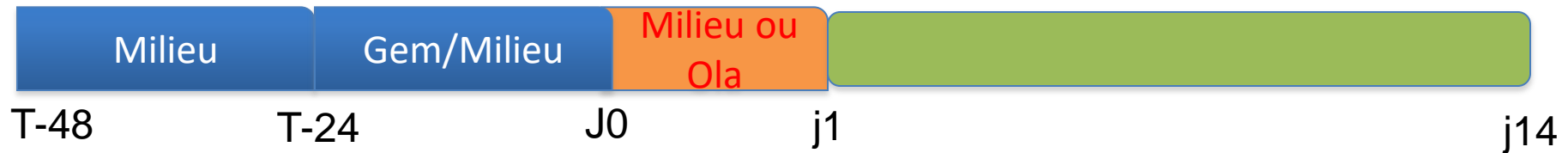
- **Lignée cellulaire : MIA PaCa-2**
  - K-Ras muté, TP53 muté, Smad4 sauvage, délétion CDKN2A, BRCA1/2 sauvage.

- **Traitement avant irradiation :**
  - Gemcitabine (24h avant)
  - Olaparib (1h avant)

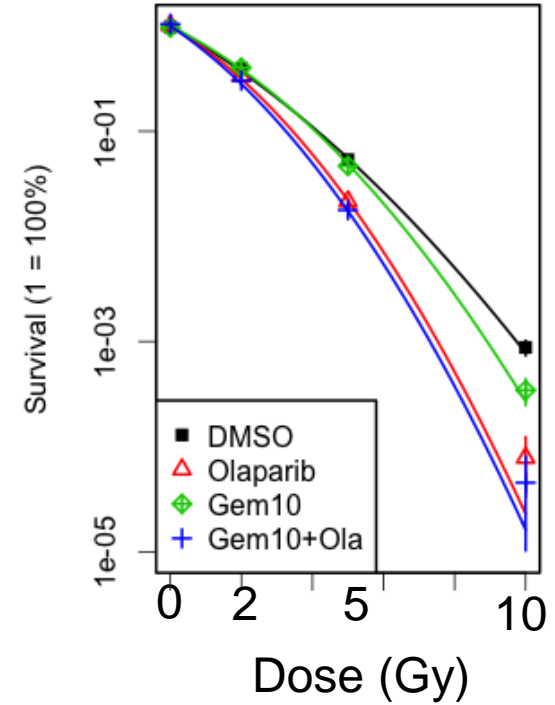
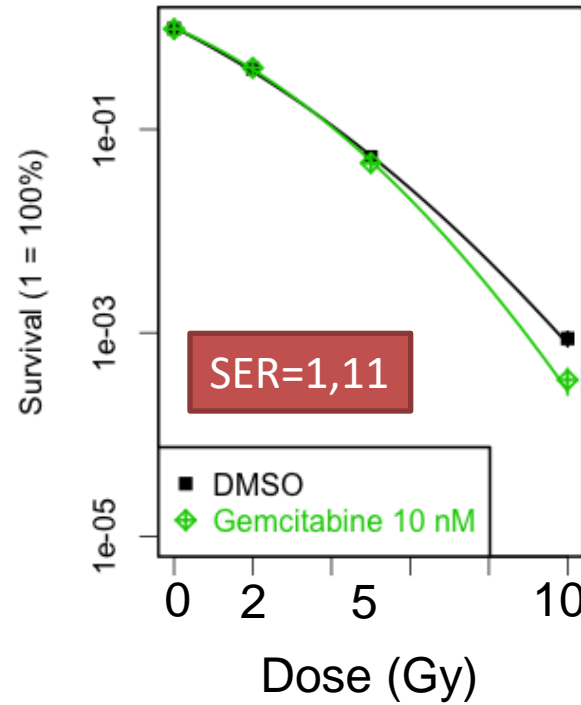
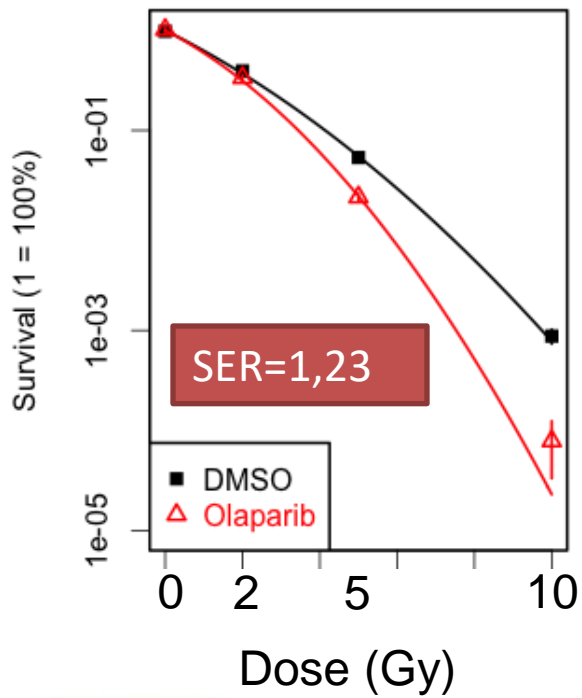
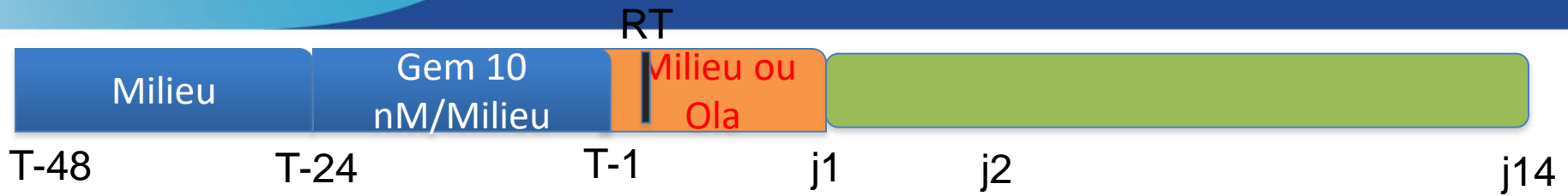
- **Irradiation :**
  - Rayons gamma : Cesium 137

- **Survie clonogénique**
- **Cytométrie en flux : Cycle cellulaire, Apoptose**
- **Quantification des cassures double-brins**

# Cytotoxicité de la gemcitabine et de l'olaparib



	Fraction de Survie
Olaparib 1 $\mu$ M	1,07+/-0,23
Gemcitabine 10 nM	1,06+/-0,15
Gemcitabine 100 nM	0,51+/-0,18
Gemcitabine 1000 nM	0,15+/-0,03



# Cycle cellulaire

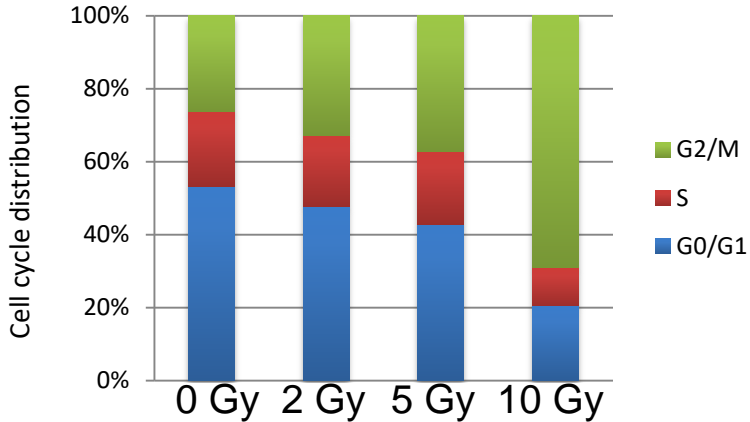
t = -24h

t=-1

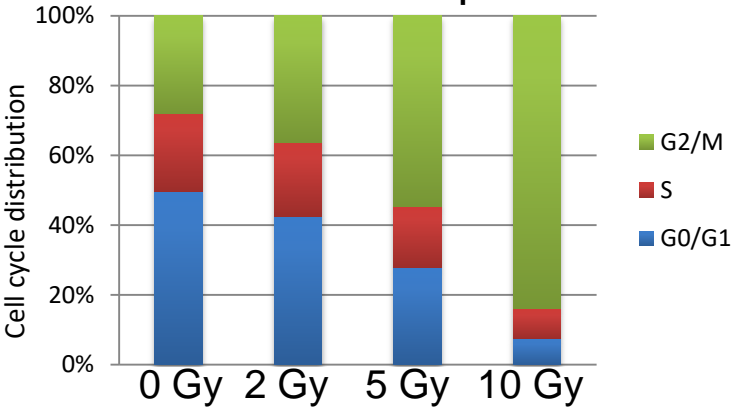
t=24h



## Irradiation



## Irradiation+Olaparib

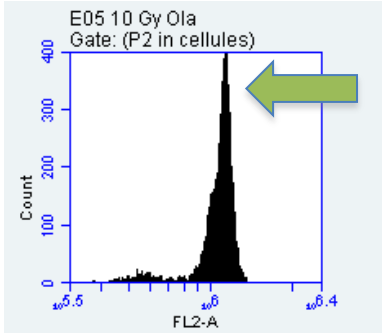
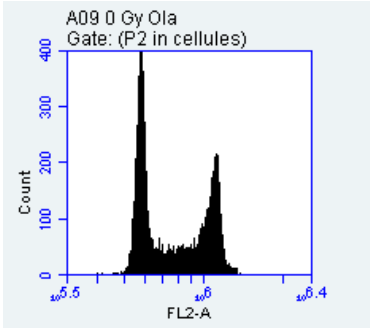
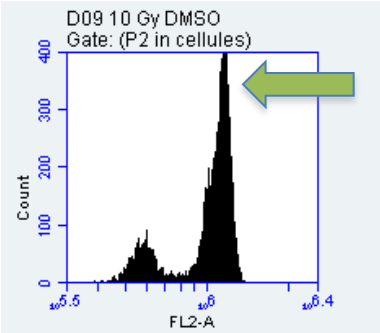
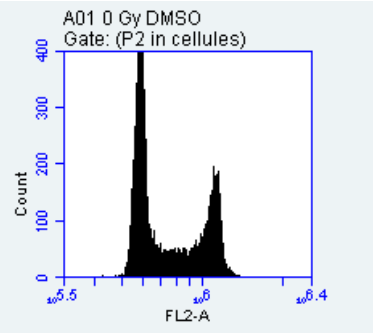


0 Gy

10 Gy

0 Gy+ola

10 Gy+ola



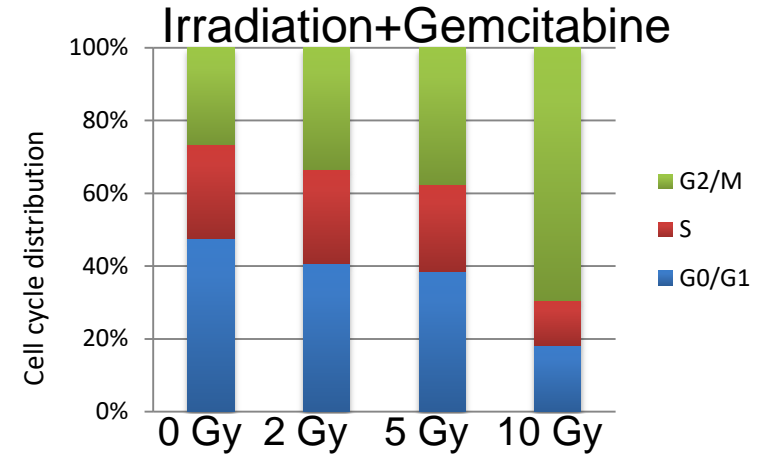
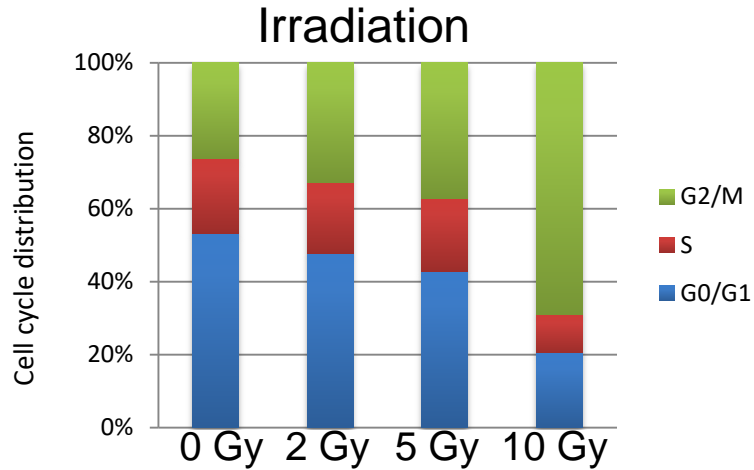
1. L' irradiation augmente le nombre de cellules en phase G2/M
2. L' Olaparib augmente le blocage en phase G2/M

RT

# Cycle cellulaire



T=24h

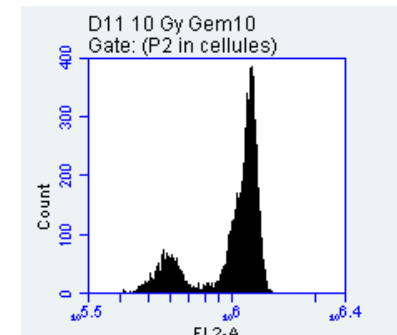
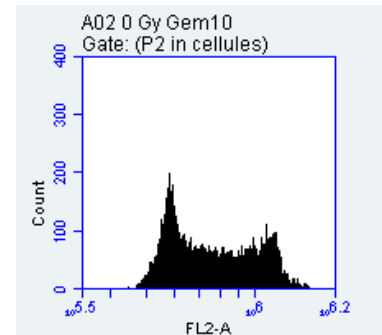
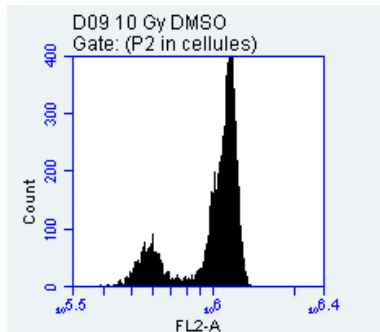
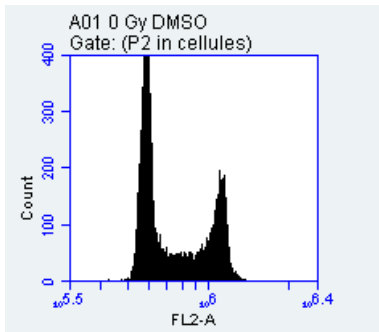


0 Gy

10 Gy

0 Gy+Gem

10 Gy+Gem

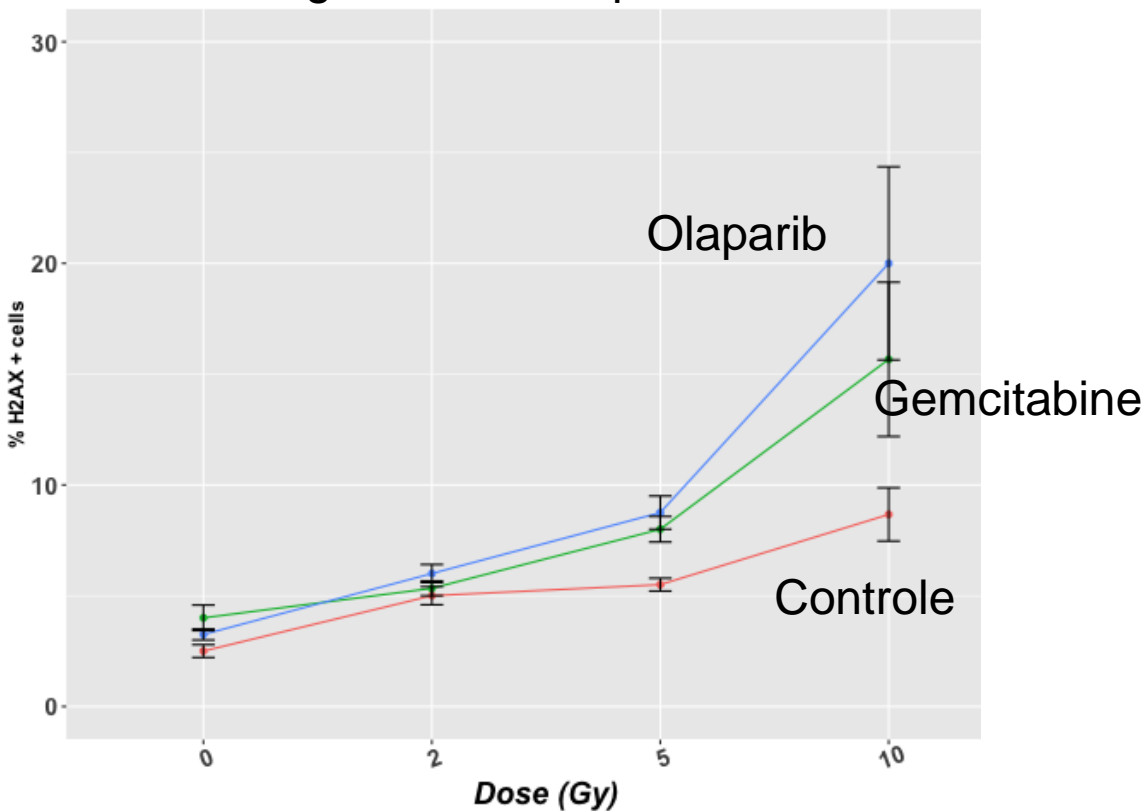


1. La gemcitabine augmente le blocage en phase S en absence d'irradiation

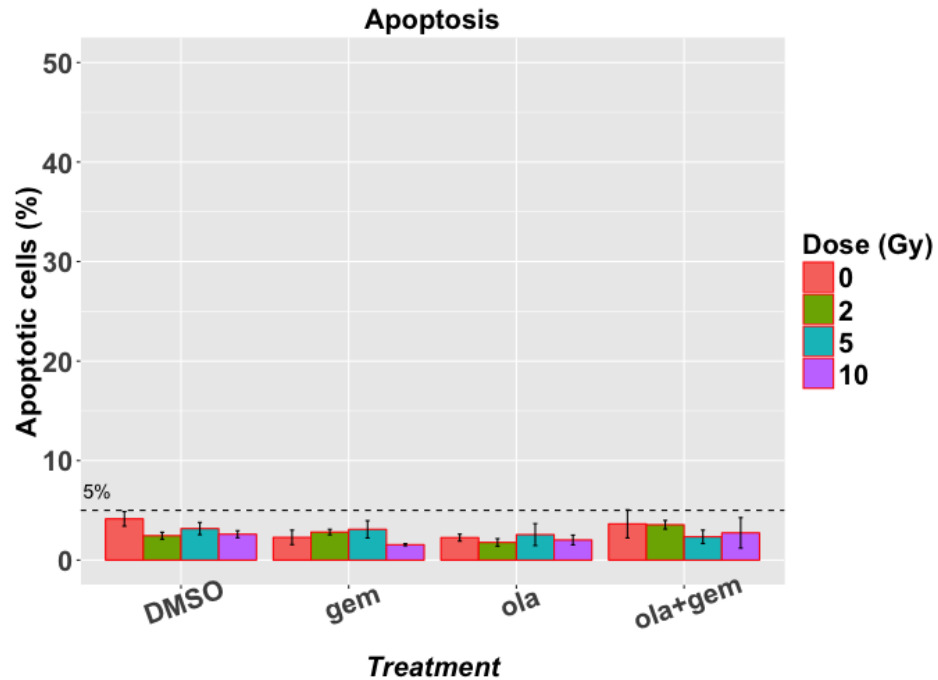
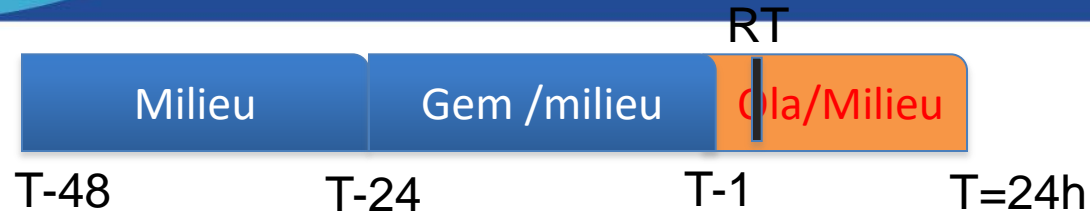




## Pourcentage de cellules positives H2Ax



1. En l'absence d'irradiation, l'olaparib n'augmente pas le nombre de foci  $\gamma$ -H2AX à 24h.
2. A 24h, l'Olaparib augmente significativement le nombre foci  $\gamma$ -H2AX après irradiation à 5Gy et 10 Gy ( $p < 0,05$ )
3. La gemcitabine augmente significativement le nombre de foci  $\gamma$ -H2AX à 24h comparativement au non traité ( $p < 0,05$ ).
4. L'aspect des foci est différent après traitement par Olaparib par rapport à la gemcitabine



Le taux d'apoptose précoce n'excède pas 5% quel que soit le traitement

## Sur la lignée MIA PaCa-2

Olaparib seul : Non cytotoxique  
-Ne modifie pas le cycle cellulaire  
-N' induit pas de foci  $\gamma$ -H2AX

+  
Irradiation

Radiosensibilisation :

- Diminution de la survie clonogénique
- Arrêt du cycle en G2/M
- Augmentation des foci  $\gamma$ -H2AX
- Pas d'apoptose

Gemcitabine seul à dose non cytotoxique  
-Arrêt des cellules en phase S

+  
Irradiation

Radiosensibilisation :

- Diminution de la survie clonogénique
- Persistance de foci  $\gamma$ -H2AX

➔ Evaluation de la radiosensibilisation par l'olaparib et la gemcitabine dans 3 autres lignées cellulaires présentant différentes anomalies dans les voies de réponse aux dommages de l'ADN.

# Remerciements

## *Laboratoire de Radiobiologie*

Georges NOEL  
Hélène BURCKEL  
Anaïs NICOL  
Gaëlle LARDERET  
Elodie MAGISSON

## *Financements*

L'Université de Strasbourg  
Le CRLCC Paul Strauss

UNICANCER



**CENTRE PAUL STRAUSS**  
centre régional de lutte contre le cancer

UNIVERSITÉ DE STRASBOURG



**MERCI DE VOTRE ATTENTION**