

P037 : GNS561 seul ou en combinaison avec le cisplatine ou la gemcitabine dans le traitement du cholangiocarcinome intra-hépatique

S. Brun¹, C. Ansaldi¹, F. Bassissi¹, C. Serdjebi¹, M. Novello¹, J. Tracz¹, F. Autelitano², M. Guillemot², P. Fabre², M. Rachid¹, J. Courcambeck¹, E. Raymond^{1,3}, P. Halfon¹

¹Genoscience Pharma, Marseille ; ²Unité Biomarker Discovery, Evotec, Toulouse ; ³Hôpital Saint-Joseph, Paris

1. Introduction

- Le cholangiocarcinome intra-hépatique (CCAi) est une tumeur maligne rare du système biliaire dont le pronostic est défavorable et l'incidence croissante.
- A l'heure actuelle, le traitement de première intention recommandé est la combinaison de la gemcitabine (gem) avec des sels de platine comme le cisplatine (cis), dont l'efficacité est modeste.
- Nous avons développé une nouvelle petite molécule ayant une forte affinité pour le foie, GNS561, et évalué son activité dans différents modèles in vitro et in vivo de CCAi.

2. Matériels & Méthodes

- Mesure de la viabilité cellulaire (CellTiter Glo, Promega)
- Analyse des combinaisons avec MacSynergy™ (Univ du Michigan, USA)
- Mesure de l'activation des caspases 3/7 (Caspase-Glo 3/7, Promega)
- Etude du flux autophagique par western blot de la protéine LC3-II
- Utilisation de la sonde LysoTracker Red DND-99 (Invitrogen) pour la détection des lysosomes en microscopie de fluorescence
- Evaluation de l'activité antitumorale dans un modèle d'œufs de poulet embryonnés (Inovotion, Grenoble) après 8 jours de traitement

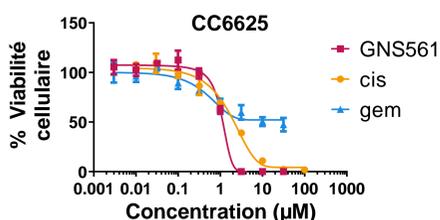
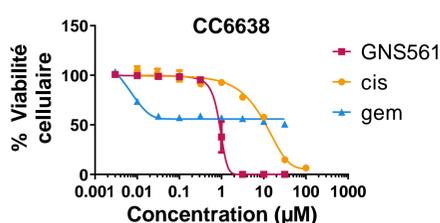
3. Résultats

A. GNS561 exerce une activité antitumorale dans les lignées cellulaires de CCAi (72 h) et les cellules dérivées de patients (7 jours)

Lignée	Moyenne IC ₅₀ ± déviation standard (µM)		
	GNS561	cis	gem
HuCT1	1.5 ± 0.2	16.5 ± 0.5	75% inh. max. à 15 µM
RBE	1.7 ± 0.1	8.2 ± 1.2	60% inh. max. à 6 µM

Modèle	GNS561		cis		gem	
	IC ₅₀ (µM)	Inh. max.	IC ₅₀ (µM)	Inh. max.	IC ₅₀ (µM)	Inh. max.
CC6205	1.56	99.9%	0.03	86.4%	1.62	99.5%
CC6638	0.86	100.0%	> 10	49.2%	10.54	93.5%
CC6279	1.48	100.0%	0.01	83.7%	6.17	98.8%
CC6625	1.14	100.0%	13.61	52.6%	1.89	98.2%
CC6658	1.23	100.0%	0.53	90.0%	0.85	99.8%

B. GNS561 est efficace dans des modèles de cellules dérivées de patients peu sensibles à la gem (7 jours)

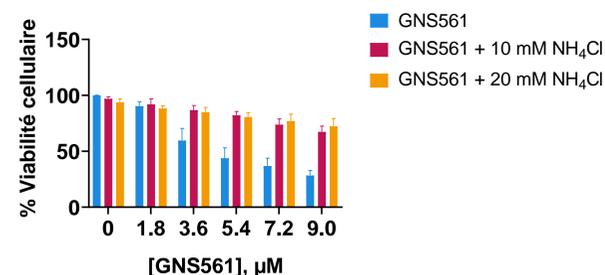


C. Effet additif du GNS561 avec la gem et la cis (RBE, 72 h)

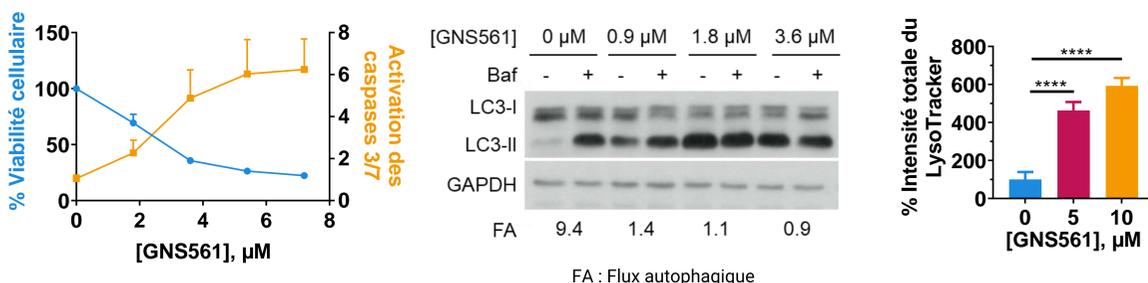
	Volumes à l'intervalle de confiance de 95% (µM ²)			
	GNS561 / cis		GNS561 / gem	
	SYNERGIE	ANTAGONISME	SYNERGIE	ANTAGONISME
Moyenne	47	-22	14	-22
DS	39	10	5	12



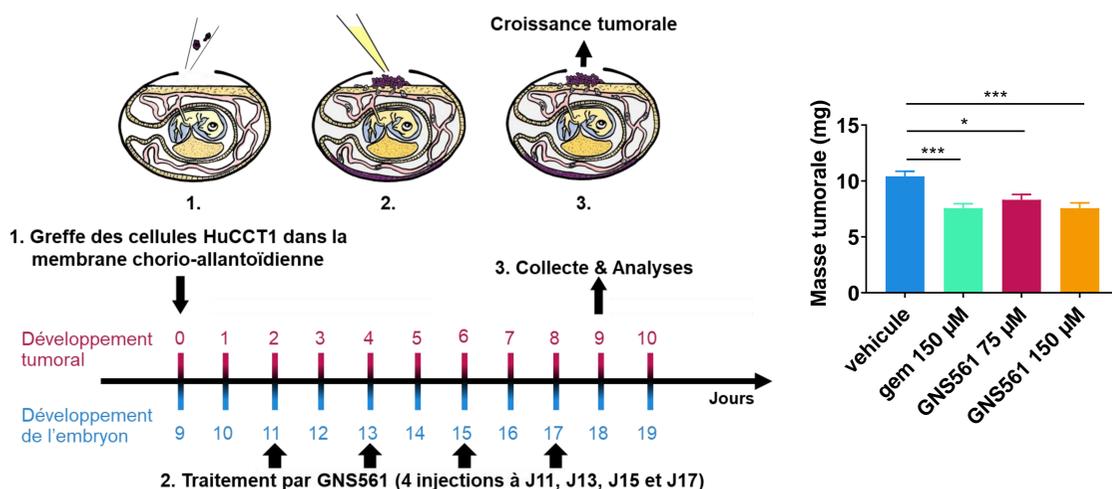
D. Le caractère lysosomotropique de GNS561 est un élément indispensable à son activité antitumorale (RBE, 24 h)



E. GNS561 induit l'apoptose via l'activation des caspases et une dérégulation lysosomale (inhibition du flux autophagique et formation et élargissement dose-dépendante des lysosomes) (RBE, 24 h)



F. GNS561 diminue la croissance tumorale in vivo dans le modèle d'œufs de poulet embryonnés, avec un profil de tolérance favorable et compatible avec son activité anticancéreuse



4. Conclusion

- Nous apportons ici un rationnel pour viser le compartiment lysosomal comme cible thérapeutique dans le CCAi et l'utilisation de GNS561 seul ou en combinaison avec le cis et la gem.
- GNS561 est en cours d'évaluation dans un essai clinique international de Phase 1b/2a (NCT03316222).
- Brun S, Bassissi F, Serdjebi C, et al. GNS561, a new lysosomotropic small molecule, for the treatment of intrahepatic cholangiocarcinoma. Invest New Drugs. 2019

5. Contact

- Remerciements : Dr. Emilien Dosda, Dr. Xavier Rousset et Sylvain Roveda d'Inovotion
- Conflits d'intérêt : SB, CA, FB, CS, MN, JT, MR, JC, ER et PH sont des employés de Genoscience Pharma. SB, FB, JC et PH sont co-auteurs du brevet GNS561.
- Contact : s.brun@genosciencepharma.com

