



## Carmen GARRIDO

Directrice de recherche - HDR

LNC - UMR1231

[c.garrido@u-bourgogne.fr](mailto:c.garrido@u-bourgogne.fr)

**Axe 1 : Matériaux avancés, ondes et systèmes intelligents**

**Axe 3 : Soins individualisés et intégrés**

Dispositif : projet interdisciplinaire

### La protéine de choc thermique HSP110 pour une approche théranostique du cancer : de la structure à la conception de candidats médicaments

Les cellules cancéreuses, pour leur survie, ont un besoin accru en chaperons moléculaires inductibles par des stress tels que les protéines de choc thermique (HSPs). De plus, les HSPs peuvent être sécrétés notamment sous la forme des nano-vésicules appelés exosomes et contribuent au blocage de la réponse immunitaire anti-tumorale. Cette addiction des cellules cancéreuses aux HSPs est la base de l'utilisation d'inhibiteurs d'HSPs dans la thérapie anticancéreuse (tels que les inhibiteurs d'HSP90, actuellement en essai clinique de phase II/III dans différents types de cancers). Nous avons démontré dans une large cohorte de patients atteints d'un cancer colorectal que HSP110 était mutée. Cette HSP110 tronquée (HSP110DE9) se fixe avec une grande affinité à HSP110 sauvage et bloque son activité chaperon. L'expression de cet inhibiteur endogène d'HSP110 est associée avec un excellent pronostic (i.e. réponse à la thérapie). Ces études cliniques montrent la pertinence, au moins dans le cancer colorectal, de l'utilisation de cette HSP comme cible thérapeutique, pour laquelle il n'existe pas d'inhibiteurs. Dans ce projet, nous proposons 1) d'élucider le rôle d'HSP110 dans la résistance des cellules du cancer colorectal à la chimiothérapie, en particulier sa fonction nucléaire dans la réparation de l'ADN, 2) d'étudier sa fonction extracellulaire dans le microenvironnement tumoral et notamment au niveau des cellules myéloïdes associées à l'immunosuppression, 3) nous étudierons la possibilité d'utiliser HSP110 circulant (HSP-exosomes) comme marqueur de la réponse à la chimiothérapie (modèles de cancer colorectal chez la souris et chez les patients avec l'étude clinique PRODIGE 13), 4) d'identifier la structure d'HSP110 afin de réaliser des études structurales et fonctionnelles de nos candidats-médicaments, 5) Développer/sélectionner des inhibiteurs d'HSP110 (molécules chimiques, peptides et nano-anticorps) qui, comme HSP110DE9, inhibent HSP110, et que nous pourrions utiliser en essai clinique de phase I (avec le centre Georges François Leclerc, Dijon). La quantification d'HSP110 dans le sang (objectif 3) pourrait permettre de sélectionner la population la plus à même d'être traitée avec notre stratégie chimio-sensibilisante ciblant HSP110.



### **Carmen GARRIDO**

Research director with Habilitation

LNC - UMR1231

[c.garrido@u-bourgogne.fr](mailto:c.garrido@u-bourgogne.fr)

**Axis 1: Advanced materials, waves and smart systems**

**Axis 3: Comprehensive individual care**

Device: Crossdisciplinary project

### **Deciphering HSP110 as a target in colorectal cancer: from structure to drug design (HoST-110)**

Because cancer cells re-wire their metabolism, they need for their survival a high content of stress-inducible chaperones like heat shock proteins (HSPs). This cancer cells' addiction to HSPs is the basis for the use of HSP inhibitors in cancer therapy (such as HSP90 inhibitors, currently in phase II/III clinical trials for a large panel of cancers). We have demonstrated in a large cohort of colorectal cancer (CRC) patients that HSP110 is mutated. This truncated HSP110 (HSP110DE9), whereas on its own it is inactive, it binds with high affinity to wild type HSP110 and blocks the chaperone activity. The expression of this endogenous inhibitor of HSP110 is associated with an excellent prognosis (i.e. answer to the chemotherapy). These clinical studies indicate the relevance, at least in colorectal cancer, of this quite unknown HSP as a therapeutic target, for which no inhibitors exist. In this project, we propose 1) to decipher the role of HSP110 in CRC cells' resistance to the chemotherapy, particularly its nuclear function in DNA repair. 2) To study its extracellular function in cancer microenvironment and notably in myeloid cells associated with immune suppression. 3) We will explore the possibility of using circulating HSP110 (alone or associated with other proteins) as a marker of the patients' response to the chemotherapy (mice models and PRODIGE 13 clinical study). 4) To solve the structure of HSP110 in order to perform modelling and medicinal chemistry studies with our selected drug-candidates. 5) To develop/select inhibitors of HSP110 (chemical molecules, peptides and nano-antibodies) that like HSP110DE9 inhibit HSP110 and that we could test in phase I clinical trials (with the cancer center Georges François Leclerc, Dijon). Measuring HSP110 in the blood (objective 3) might allow to select the population that might benefit the most from our HSP110-targeted chemo-sensitization strategy.