



Samar Alsafadi  
Chef d'équipe  
Tél : +33 (0) 1 56 24 62 75

**Le mélanome uvéal (MU) est le cancer de l'œil le plus fréquent chez l'adulte. La tumeur initiale, dite primaire, peut être traitée efficacement par proton-thérapie ou éliminée par ablation chirurgicale (énucléation).**

Cependant, le pronostic de ce cancer reste grave à cause du développement de tumeurs secondaires, ou métastases, chez 20-50% des patients. Ces métastases apparaissent le plus souvent dans le foie et sont particulièrement réfractaires aux traitements. Les pistes thérapeutiques actuelles en monothérapies (chimiothérapies ou thérapies ciblées) ne montrent pas ou très peu de résultats dans les essais cliniques, démontrant la nécessité d'identifier des stratégies thérapeutiques plus efficaces en utilisant notamment des approches combinatoires.

L'Institut Curie est le centre référent pour cette maladie en France et est devenu un leader mondial dans la prise en charge de ce cancer. Ainsi, bien que le mélanome uvéal soit une maladie rare, nous avons accès à un grand nombre de cas cliniques et donc d'échantillons, ce qui est une force pour développer notre recherche préclinique sur ce cancer.

Le but de notre équipe est d'identifier de nouvelles approches thérapeutiques pour le mélanome uvéal métastatique.

**Nos principaux axes de recherche sont :**

- **Développement de modèles précliniques**

Nous avons déjà établi un panel unique de lignées cellulaires et de modèles murins (Patient-Derived Xenografts ou PDX) qui représente la maladie et présente notamment les altérations génomiques associées au risque métastatique (perte du chromosome 3, absence d'expression de BAP1).

Nos efforts actuels se concentrent plus particulièrement sur les modèles issus des métastases

hépatiques avec le développement de lignées cellulaires, de PDX et des cultures ex vivo.

## • Identification de nouvelles combinaison thérapeutiques et études du mécanisme d'action

D'une part, nous réalisons des tests *in vitro* de molécules médicaments en agents simples ou combinaisons ciblant diverses voies de signalisation reconnues importantes dans le mélanome uvéal. D'autre part, nous réalisons en collaboration avec Novartis (Cambridge, USA) des cribles à grande échelle afin d'identifier de nouvelles cibles et combinaisons thérapeutiques.

Pour cela, nous utilisons des systèmes de dose-réponse (courbe ou matrice) et étudions l'effet des composés sur la viabilité cellulaire. Lorsqu'une approche est validée, différentes études sont conduites : étude du phénotype cellulaire, analyse des marqueurs pharmacodynamiques et recherche des mécanismes d'action afin d'identifier des biomarqueurs prédictifs et/ou de réponse, ainsi que l'évaluation *in vivo* de la combinaison sur PDX (collaboration avec le [Laboratoire d'investigation préclinique \(LIP\)](#)).

## Collaborations

- Institut Curie/Recherche : [Laboratoire d'investigation préclinique \(LIP\)](#) ; [U830](#) (M.H. Stern) ; [U932](#) (O. Lantz)
- Institut Curie/Hôpital : S. Piperno-Neumann, P.Mariani, L. Desjardins, N. Cassoux, M. Rodrigues, R. Barnhill
- Novartis Institutes for Biomedical Research (Cambridge, USA)

## Publications clés

Année de publication : 2020

---

Decaudin Didier, Frisch Dit Leitz Estelle, Nemati Fariba, Tarin Malcy, Naguez Adnan, Zerara Mohamed, Marande Benjamin, Vivet-Noguer Raquel, Halilovic Ensar, Fabre Claire, Jochemsen Aart, Roman-Roman Sergio, Alsafadi Samar. (2020 Jan 9)

**Preclinical evaluation of drug combinations identifies co-inhibition of Bcl-2/XL/W and MDM2 as a potential therapy in uveal melanoma.**

*European Journal of Cancer* *European Journal of Cancer* : [DOI : 10.1016/j.ejca.2019.12.012](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2019.12.012)