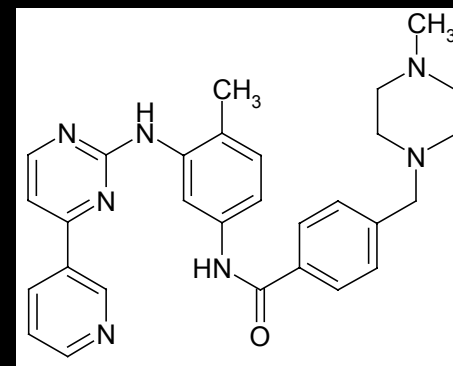
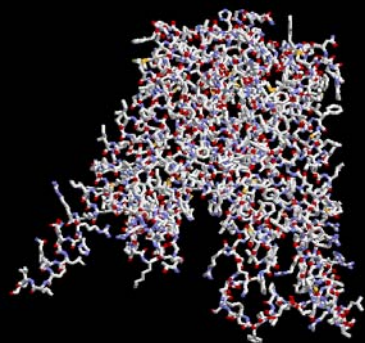


Détermination de l'expression du transporteur hOCT1 au niveau des tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST)



PHILIBERT L., CHARASSON V., LAVAILL R., SIMONY-LAFONTAINE J.,
BIBEAU F., BRESSOLLE F., PINGUET F.

Laboratoire d'oncopharmacologie (Dr F. Pinguet) et Laboratoire d'anatomopathologie
CRLC Val d'aurelle Paul Lamarque
Montpellier

Variabilité interindividuelle de l'activité et du devenir des médicaments

Facteurs environnementaux
(induction, inhibition)

Facteurs physiologiques
(âge, pathologies)

Variabilité génétique

CIBLES DU
MEDICAMENT

TRANSPORTEURS

ENZYMES DU
METABOLISME

ENZYMES DE
REPARATION
DE L'ADN

hOCT1 (ou SLC22A1)

- Transporteur membranaire / transport facilité
- Protéine de 554 aa, 61154Da
- 12 segments transmembranaires
- Localisation: foie, rein (bas niveau d'expression), intestin (bas niveau d'expression).
- Structure de passage transmembranaire de médicaments dont l'imatinib (Glivec®)

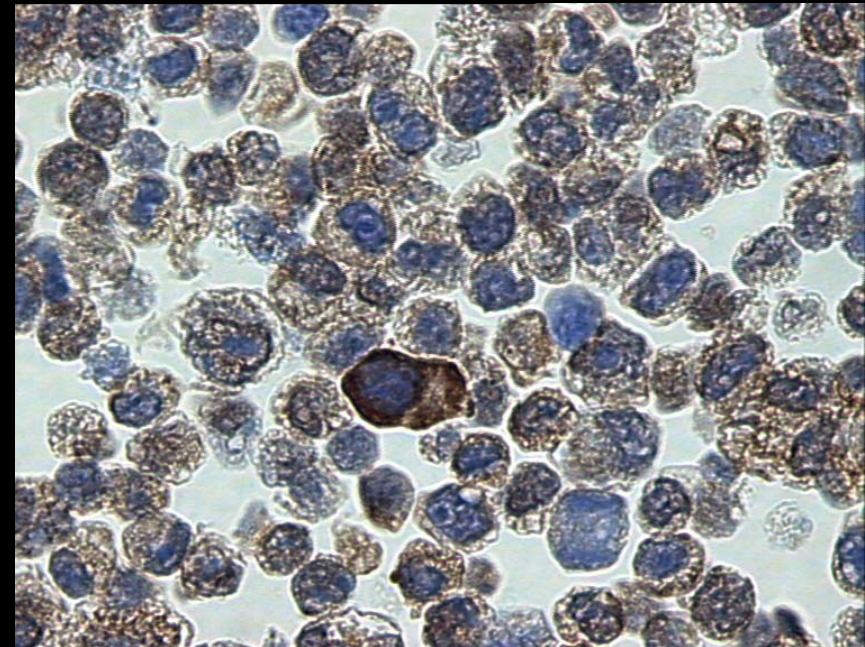
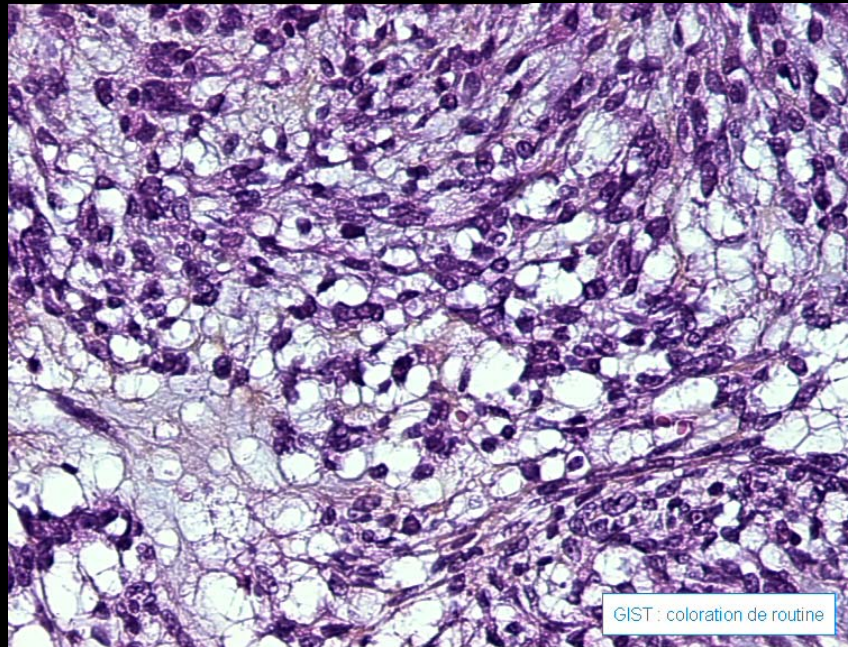
hOCT1 et imatinib

- Dans les LMC:
 - Passage transmembranaire grâce au transporteur hOCT1 (human organic cation transporter 1 ou SLC22A1)
 - Support de la variabilité de la concentration intracellulaire de l'imatinib
- Dans les GIST:
 - On augmente les posologies pour améliorer la survie sans progression (*Lancet* 2004; 364:1127-34)
 - Le transporteur hOCT1 est-il exprimé au niveau des GIST ?

Méthode d'étude

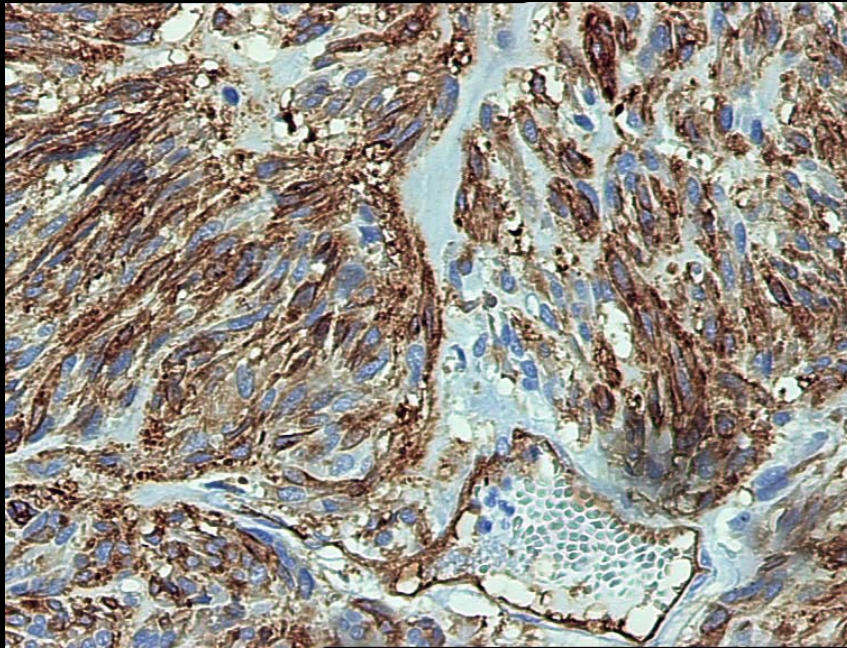
- Objectif: déterminer la présence de hOCT1 au niveau de GIST.
- Immunohistochimie sur coupes tumorales paraffinées
- Coloration HE des tissus
- Anticorps primaire de lapin dirigé contre OCT1.
- Révélation par anticorps anti-isotype de lapin Biotinylé.

Immunohistochimie de GIST: résultats (1)

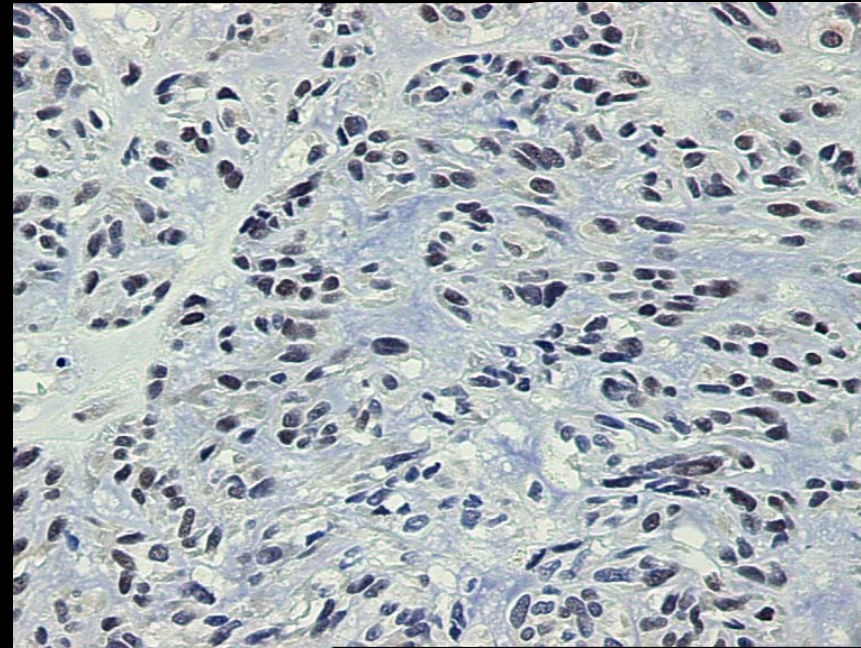


Marquage membranaire positif de hOCT1
sur cellules K562 : contrôle positif

Immunohistochimie de GIST: résultats (2)



Marquage membranaire de c-kit



Recherche de hOCT1: absence
de marquage membranaire

Immunohistochimie de GIST: résultats (3)

Nombre de tumeurs testées	Positivité à c-kit	Positivité à hOCT1
9	9	0

hOCT1 ne serait pas exprimé dans les tumeurs stromales gastro-intestinales

Discussion - Conclusion

- L'absence du transporteur limite la concentration intracellulaire d'imatinib.
- Explication au moins en partie de l'effet de l'augmentation de dose.
- Nécessité de poursuivre l'étude avec un plus grand nombre de « patients ».