

INTRODUCTION

- En France, le cancer du poumon tue près de 30000 patients chaque année. Le pronostic est médiocre avec une survie à 5 ans inférieure à 15%.
- Emploi de thérapies ciblées comme les inhibiteurs de la tyrosine kinase de l'Epidermal Growth Factor Receptor (**EGFR-TKI**) dont fait partie le **gefitinib**.
- Existence de phénomènes de résistance aux EGFR-TKI.

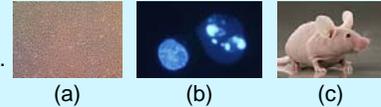
Nous avons identifié un nouveau marqueur protéique de résistance au gefitinib, l'amphiréguline (**AREG**), un facteur de croissance se liant à l'EGFR. Après avoir caractérisé le mécanisme moléculaire de cette résistance, nous proposons de **nouvelles stratégies thérapeutiques** destinées à contourner la résistance au gefitinib dans le cancer du poumon.

MATÉRIEL et MÉTHODES

(a) Expériences *in vitro* réalisées sur deux lignées cellulaires d'adénocarcinome bronchique humain. La lignée H358 qui surexprime l'AREG résiste au gefitinib et la lignée H322 qui ne sécrète pas d'AREG et est sensible au gefitinib.

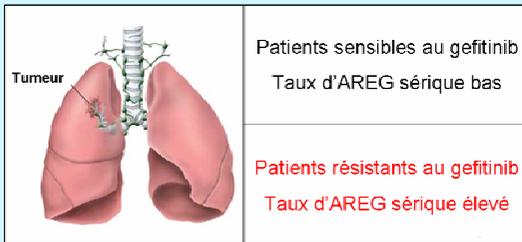
(b) L'**apoptose**, ou mort cellulaire, est quantifiée par marquage au Hoechst.

(c) Expériences *in vivo* de xénogreffes de tumeurs pulmonaires H358 réalisées sur souris immunodéficientes Nude.



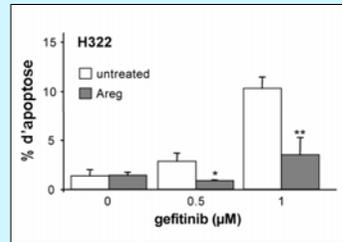
RÉSULTATS

1. L'AREG est un marqueur prédictif de résistance au gefitinib dans le cancer bronchique.

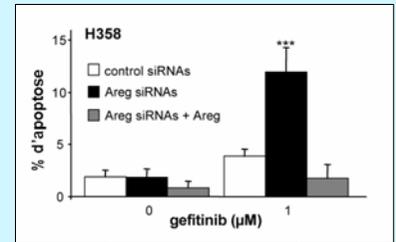


Des concentrations élevées d'AREG sérique sont retrouvées chez les patients non-répondeurs au gefitinib porteurs de cancer broncho-pulmonaire non-à petites cellules (CBNPC).

Ceci suggère que l'AREG a un rôle dans la résistance au gefitinib.

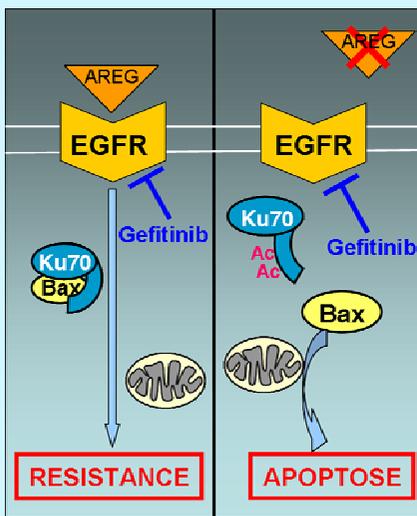


L'AREG recombinante protège les cellules H322 de l'apoptose induite par le gefitinib.



La lignée H358 devient sensible au gefitinib lorsqu'on la prive d'AREG (SiRNAs).

2. Identification du mécanisme de résistance

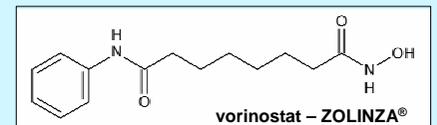
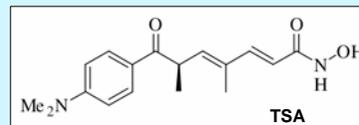


L'AREG permet la résistance au gefitinib en inhibant la protéine BAX.

L'absence d'AREG induit la libération de BAX, par un phénomène dépendant de l'acétylation de Ku70.

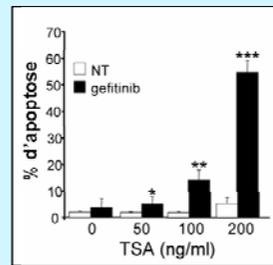
Ceci suggère que l'augmentation de l'acétylation permettrait de rétablir la sensibilité au gefitinib.

3. Perspectives thérapeutiques : les HDACi ont une action synergique avec le gefitinib.



La TSA et le vorinostat sont deux molécules de la famille des inhibiteurs d'histone déacétylases (HDACi). Leur action induit une augmentation du niveau d'acétylation globale dans la cellule cancéreuse.

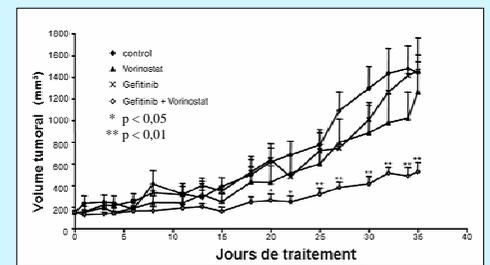
Le vorinostat est un HDACi qui possède une autorisation de mise sur le marché (traitement du lymphome "T").



In vitro, la TSA sensibilise fortement les cellules de carcinome bronchique à l'apoptose induite par le gefitinib. *In vivo*, le vorinostat agit en synergie avec le gefitinib et inhibe significativement la croissance tumorale.

L'association des HDACi au gefitinib est synergique.

Elle permet de contrecarrer la résistance au gefitinib et induit une forte action antitumorale.



CONCLUSION

- L'**AREG** possède un rôle central dans la résistance tumorale au gefitinib et constitue un nouveau marqueur prédictif de non-réponse au gefitinib.
- La caractérisation du mécanisme d'action de cette résistance montre que l'**AREG** inhibe l'apoptose induite par le gefitinib en inactivant **BAX** et en régulant l'**acétylation** de Ku70. Ceci nous a également permis de montrer que ce facteur de croissance peut constituer une **cible thérapeutique**.
- De plus, nous avons évalué l'association de deux familles de thérapie ciblée **EGFR-TKI** et **HDACi** au sein d'un même protocole de traitement de tumeurs *in vivo*. Pour la première fois une **synergie d'action** a été montrée, ce qui encourage l'évaluation de cette association au sein de protocoles d'essais cliniques, dans l'espoir de pouvoir améliorer la prise en charge thérapeutique des patients atteints de **cancer du poumon**.