



Disponible en ligne sur
SciVerse ScienceDirect
 www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
 www.em-consulte.com



Mise au point

Du laboratoire vers la clinique : expérience du glioblastome pour moduler la radiosensibilité tumorale

From bench to bedside: Experience of the glioblastoma model for the optimization of radiosensitization

E. Cohen-Jonathan Moyal^{a,*,b,c}

^a Département des radiations, institut Claudius-Regaud, 20–24, rue du Pont-Saint-Pierre, 31052 Toulouse cedex 3, France

^b Inserm UMR 1037 « radiorésistance tumorale, des voies de signalisation à l'essai clinique », centre de cancérologie de Toulouse, institut Claudius-Regaud, 20–24, rue du Pont-Saint-Pierre, 31052 Toulouse cedex 3, France

^c Université Toulouse III Paul-Sabatier, 118, route de Narbonne, 31062 Toulouse cedex 9, France

INFO ARTICLE

Historique de l'article :

Reçu le 10 novembre 2010

Reçu sous la forme révisée

le 19 juillet 2011

Accepté le 27 octobre 2011

Disponible sur Internet le 1 février 2012

Mots clés :

Glioblastome
 Radiorésistance
 Hypoxie
 FGF-2
 Intégrines

Keywords:

Glioblastoma
 Radioresistance
 Hypoxia
 FGF-2
 Integrins

RÉSUMÉ

Le pronostic des glioblastomes, tumeurs radiorésistantes, hypoxiques et invasives demeure encore très sombre malgré des progrès significatifs obtenus grâce à l'association chimioradiothérapique. La récurrence constante après traitement est en grande partie due à une radiorésistance multifactorielle intracellulaire et micro-environnementale contrôlées par de nombreux facteurs de croissances et leurs récepteurs. La complexité des voies biologiques et des *cross-talk* contrôlant tant la radiosensibilité intracellulaire tumorale que son micro-environnement peut être à l'origine des échecs d'association de thérapies ciblées à la radiothérapie lors d'essais cliniques réalisés sans étude préalablement réalisée au laboratoire ayant tout d'abord fait la preuve de concept de l'importance d'inhiber telle ou telle cible d'intérêt dans le but de radiosensibiliser la tumeur. Afin de réduire ces risques d'échecs d'association chimioradiothérapique, certains laboratoires s'intéressent de ce fait à la recherche dite « en transfert », établissant la preuve de concept de l'importance d'une cible au laboratoire, de la valider *in vitro* et *in vivo* dans des modèles orthotopiques, d'étudier la réalité de cette cible chez l'homme comme facteur prédictif de la réponse à la radiothérapie, d'étudier l'effet radiosensibilisant des thérapies ciblant cette protéine d'intérêt ainsi que ces mécanismes d'action, pour finalement aboutir à la réalisation d'essais cliniques étudiant cette association chez l'homme et utilisant de l'imagerie fonctionnelle ou métabolique ainsi que des marqueurs biologiques afin de mieux comprendre les mécanismes d'action de ces associations. Nous décrivons dans cet article les principales voies de recherche en transfert concernant la radiosensibilisation des glioblastomes dans laquelle notre équipe est particulièrement impliquée depuis plusieurs années.

© 2012 Société française de radiothérapie oncologique (SFRO). Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

ABSTRACT

Despite significant progress in the treatment of glioblastoma, the prognosis of these radioresistant, invasive and hypoxic tumours remain dark. The constant relapse after treatment of this tumour is in part due to its intra-cellular but also micro-environmental radioresistance, largely controlled by growth factors and their receptors. The complexity of the biology of these tumours and the presence of numerous cross-talks between the pathways of these different growth factors can be in part responsible for the negative results obtained in clinical trials associating radiotherapy and targeted drugs designed without previous *in vitro* and *in vivo* studies validating the proof of concept of a specific target as key factor of radioresistance. In the aim to optimize the treatment of glioblastoma and to reduce the risks of failure of new trials, several laboratories and clinical departments are developing translational research in radiotherapy and radiobiology, validating *in vitro* and then in orthotopic xenografts interesting targets, then studying the radiosensitizing effect of targeted drugs directed against these proteins, studying the mechanisms of

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : moyal.elizabeth@claudiusregaud.fr

action and resistance of these drugs, validating these proteins as predictive factors of response to radiotherapy in the patients, and then designing clinical trials, integrating metabolic or functional imaging and surrogate markers to better understand the mechanism of action of these associations. We describe in this article the main translational research axis developed for radiosensitizing glioblastoma, which our lab and department have pursued for several years.

© 2012 Société française de radiothérapie oncologique (SFRO). Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

1. Introduction

Le pronostic des glioblastomes, tumeurs radiorésistantes, hypoxiques et invasives demeure encore très sombre, malgré des progrès significatifs obtenus grâce à l'association chimioradiothérapique. La récurrence constante après traitement est en grande partie due à une radiorésistance multifactorielle intracellulaire et micro-environnementale contrôlées par de nombreux facteurs de croissances et leurs récepteurs. La complexité des voies biologiques contrôlant tant la radiosensibilité intracellulaire tumorale que son micro-environnement peut être à l'origine des échecs d'association de thérapies ciblées à la radiothérapie lors d'essais cliniques réalisés sans étude préalablement réalisée au laboratoire ayant tout d'abord fait la preuve de concept de l'importance d'inhiber telle ou telle cible d'intérêt dans le but de radiosensibiliser la tumeur. Afin de réduire ces risques d'échecs d'association de radiothérapie et de chimiothérapie, notre laboratoire développe depuis plusieurs années un axe de recherche « en transfert » en radiobiologie dans le domaine du glioblastome, établissant au laboratoire la preuve de concept de l'importance d'une cible thérapeutique impliquée dans la radiorésistance des glioblastomes, de la valider *in vitro* et *in vivo* dans des modèles orthotopiques, d'en étudier la réalité chez l'homme comme facteur prédictif de la réponse à la radiothérapie, d'étudier l'effet radiosensibilisant des thérapies ciblant cette protéine d'intérêt ainsi que ces mécanismes d'action, pour finalement aboutir à la réalisation d'essais cliniques étudiant cette association chez l'homme. Nous décrivons dans cet article notre expérience de recherche en transfert concernant la radiosensibilisation des glioblastomes.

La réponse tumorale à la radiothérapie est influencée par de nombreux facteurs biologiques tumoraux intracellulaires mais également par le micro-environnement tumoral tel que la matrice extracellulaire et ses composants ainsi que l'angiogenèse tumorale. Certains facteurs sont non seulement exprimés par la cellule tumorale de glioblastome mais aussi par les cellules endothéliales des vaisseaux tumoraux et sont capables de contrôler non seulement la radiorésistance intracellulaire des glioblastomes, mais également de contrôler celle des cellules endothéliales par conséquent celle de la tumeur. Notre laboratoire a choisi de s'intéresser tout particulièrement aux facteurs contrôlant non seulement l'angiogenèse, l'hypoxie et l'invasion, mais également la radiorésistance des glioblastomes. Les voies que nous avons décryptées impliquent celle du *fibroblast growth factor* (FGF-2), facteur angiogénique puissant et fortement exprimé dans les glioblastomes, ainsi que ses récepteurs (FGFR), mais aussi celle des intégrines $\alpha\beta3$ et $\alpha\beta5$ également exprimées par ces tumeurs ainsi que par les cellules endothéliales tumorales.

2. Voie du FGF-2

Les cellules de glioblastome sont connues pour exprimer fortement un facteur angiogénique puissant, le FGF-2 ainsi que ses récepteurs (FGFR1, 2,3 et 4), également exprimés sur les cellules endothéliales de la vascularisation tumorale. L'expression du FGF-2 au sein de la tumeur a été décrite il y a plusieurs années comme facteur pronostique des gliomes de l'enfant ou de l'adulte traités par radiothérapie, suggérant fortement le rôle de ce facteur

angiogénique dans la réponse tumorale à la radiothérapie des glioblastomes [1,2]. Nous nous sommes intéressés depuis de nombreuses années à l'implication de ce facteur dans la radiorésistance tumorale du glioblastome. En effet, nous avons tout d'abord démontré que le FGF-2 sous une certaine isoforme nucléaire, la forme 24 kDa, présentait un rôle radioprotecteur et cela par augmentation de l'activité de l'enzyme DNA-PKcs, connue pour être impliquée dans la réparation non homologue des cassures double-brin d'ADN radio-induites et pour être activée par l'irradiation [3–6]. Nous avons ensuite montré que l'induction de cette radiorésistance est contrôlée par une GTPase, RhoB, connue pour être activée par différents stress tels que les ultraviolets, mais aussi les radiations ionisantes (Monferran, résultats non publiés) ou l'hypoxie [7], ainsi que par les facteurs de croissance tels que l'*Epidermal growth factor* (EGF) ou le FGF-2 (Monferran, résultats non publiés). Cette petite protéine pouvant subir des modifications post-traductionnelles telles que la farnésylation ou la géranyl-géranylation, nous avons ensuite étudié quelle était la forme impliquée dans la modulation de la radiosensibilité. Notre équipe a ainsi démontré que seule la forme farnésylée de cette protéine RhoB, contrôlait la radiorésistance intracellulaire tumorale, via l'inhibition de la catastrophe mitotique radio-induite en inhibant particulièrement la sur-duplication des centrosomes radio-induite [8]. Nous avons alors poursuivi notre travail en étudiant l'implication de RhoB dans la radiorésistance des glioblastomes *in vitro* puis *in vivo*. Nous avons ainsi montré que l'inhibition de RhoB radiosensibilisait des lignées de glioblastome radiorésistantes *in vitro* et que l'inhibition par un dominant négatif de RhoB dans les xénogreffes de glioblastome permettait d'obtenir une radiosensibilisation amplifiée *in vivo*. Cet effet radiosensibilisant majoré *in vivo* pouvant être expliqué par un effet oxygénant obtenu en quatre jours, ainsi qu'une normalisation de la vascularisation lors de l'inhibition de RhoB [9,10]. Afin de voir si l'oxygénation tumorale ainsi obtenue *in vivo* était due seulement à la normalisation de la vascularisation ou bien était aussi due à un contrôle direct de RhoB sur les voies de l'hypoxie, nous avons alors étudié *in vitro* l'effet de RhoB sur cette voie. Nous avons ainsi montré que l'hypoxie activait RhoB dans les cellules de glioblastome, menant alors à l'inhibition de la dégradation du facteur de transcription induit par l'hypoxie HIF-1 α par le protéasome via GSK-3 β . L'inhibition de RhoB permettant d'obtenir une dégradation de Hif1 α sous hypoxie [7]. Nous avons alors ainsi démontré que RhoB contrôlait non seulement les voies de la radiorésistance intracellulaire, mais également les voies de l'hypoxie et de l'angiogenèse, connues pour contrôler la radiorésistance tumorale. Ayant validé la cible RhoB farnésylée, nous avons alors étudié l'effet de l'inhibition pharmacologique de la farnésylation de RhoB par l'inhibiteur de farnésyltransferase R115777 sur la radiosensibilité des cellules de glioblastome, mais aussi sur le micro-environnement tumoral de ces tumeurs. Nos résultats ont tout d'abord démontré que l'inhibition de cette forme de RhoB par un inhibiteur de farnésyltransferase avant irradiation conduisait à la radiosensibilisation significative de plusieurs lignées de glioblastome et que le traitement des animaux par l'inhibiteur de farnésyltransferase R115777 menait à une oxygénation significative en trois jours des xénogreffes de glioblastome, ainsi qu'à une normalisation de la vascularisation associée à une inhibition de l'expression des metalloproteinases 2 (MMP-2), suggérant le rôle

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/2118314>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/2118314>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)