

# Modèles précliniques chez le rongeur de carcinomes pulmonaires

## *The mouse as preclinical models of lung cancer*

Sarah Francoz<sup>1</sup>, Juliette Mathiaux<sup>2,3</sup>, Pierre Dubus<sup>2,4</sup>

<sup>1</sup> Experimental Oncology Group, CNIO, Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (Spanish National Cancer Research Centre), Melchor Fernández Almagro, 3, 28029 Madrid, Espagne  
<sefrancoz@cnio.es>

<sup>2</sup> Université de Bordeaux, 146, rue Léo-Saignat, 33076 Bordeaux, France

<sup>3</sup> Polyclinique Bordeaux-Nord-Aquitaine, 15-35, rue Claude-Boucher, 33077 Bordeaux, France

<sup>4</sup> CHU de Bordeaux, hôpital du Haut-Lévêque, laboratoire de biologie des tumeurs, 33604 Pessac, France

Article reçu le 11 mars 2012,  
accepté le 17 septembre 2012

Tirés à part : S. Francoz

Pour citer cet article : Francoz S, Mathiaux J, Dubus P. Modèles précliniques chez le rongeur de carcinomes pulmonaires.

*Bull Cancer* 2012 ; 99 : 1017-27.

doi : 10.1684/bdc.2012.1657.

**Résumé.** Du fait de leurs fréquences et de leurs mauvais pronostics, les cancers bronchopulmonaires constituent un problème majeur de santé publique. Après l'identification, au niveau de la tumeur, de mutations ou de réarrangements somatiques des gènes *EGFR*, *ALK* et *HER2*, environ 20 % des patients bénéficient actuellement de thérapies ciblées. D'autres mutations, comme celle de l'oncogène *KRas*, ne sont pas encore associées à une thérapie ciblée spécifique et validée. Dans cette revue, nous présentons les principaux types de modèles murins de carcinomes bronchopulmonaires. Nous illustrons, secondairement, l'intérêt de ces modèles dans des approches précliniques pour la recherche et la validation de nouvelles cibles thérapeutiques, l'étude des mécanismes de résistance aux thérapies ciblées et la réalisation de tests thérapeutiques précliniques. ▲

**Mots clés :** cancer du poumon, modèles murins, dépendance oncogénique, modèles précliniques, thérapie ciblée, résistance secondaire

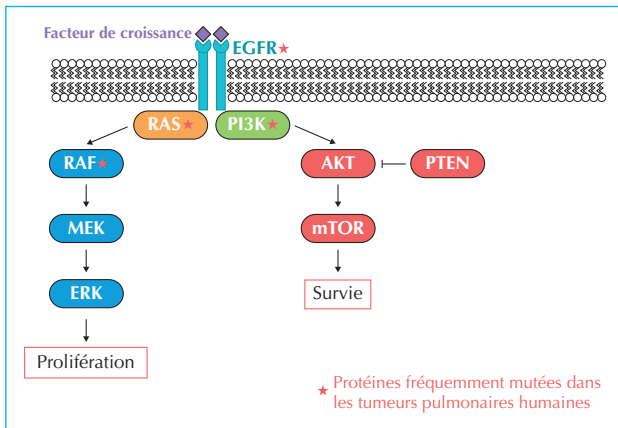
**Abstract.** The high incidence and poor prognosis of lung cancer represent a major health problem. Currently, about 20% of lung cancer patients can benefit from targeted therapy after identification of *EGFR*, *ALK* or *HER2* somatic mutations or rearrangements. Other mutations, such as *KRas* oncogenic mutation, are still orphans of validated targeted therapy. In this review, we describe the different mouse models of lung carcinoma. We then illustrate the interests of such models for the identification and validation of new therapeutic targets, for the study of secondary resistance and for their use as pre-clinical models and for new therapeutic strategy tests. ▲

**Key words:** lung cancer, murine models, oncogenic dependence, preclinical models, targeted therapy, secondary resistance

## Introduction

De par leur fréquence et leur pronostic, les cancers du poumon constituent un problème majeur de santé publique dans les pays développés. La plupart des cancers bronchopulmonaires sont diagnostiqués à un stade avancé avec une survie à cinq ans inférieure à 5 %. Classiquement, on distingue les cancers du poumon non à petites cellules (CPNPC) des cancers pulmonaires à petites cellules (SCLC). Les SCLC présentent une différenciation endocrine et un profil évolutif particulièrement agressif. Selon la classification de l'OMS de 2004, les CPNPC sont sous-divisés en quatre grands types histologiques en fonction de la morphologie de la

composante tumorale majoritaire : le carcinome épidermoïde, l'adénocarcinome pulmonaire, le carcinome indifférencié et le carcinome à grandes cellules. Cependant, cette distinction anatomopathologique n'est pas informative vis-à-vis de la réponse aux chimiothérapies et de l'évolution clinique des patients atteints de CPNPC [1]. Depuis quelques années, le concept d'addiction oncogénique est venu modifier la prise en charge des carcinomes pulmonaires. La recherche d'anomalies du génome tumoral (mutation, amplification, translocation) permet dans certains cas de prédire une réponse thérapeutique. Ainsi, un sous-groupe de patients porteurs d'une même anomalie moléculaire,



**Figure 1.** Représentation schématique de la voie de signalisation EGFR/RAS-PI3K.

La liaison de facteurs de croissance, tels que l'EGF ou le TGF $\beta$ , conduit à l'activation du récepteur à tyrosine kinase EGFR qui va induire l'activation des différentes voies de signalisation, dont la voie *Ras/Raf/Mek/Erk* qui est impliquée dans la prolifération cellulaire et la voie *PI3K/AKT/mTOR* qui est impliquée dans la survie des cellules. Des mutations oncogéniques de l'EGFR, de *Ras*, de PI3K et de *Braf* ont été identifiées dans les tumeurs pulmonaires humaines.

par exemple la mutation du gène *EGFR* (figure 1), peut obtenir un bénéfice d'une thérapeutique – dite thérapie ciblée – venant contrecarrer les effets de cette anomalie moléculaire – dans cet exemple, on utilise des inhibiteurs de l'activité tyrosine kinase d'*EGFR* (ou TKI EGFR). Cependant, ces mêmes TKI EGFR seront inefficaces, voire nocifs, dans le sous-groupe de patients dépourvus de mutation du gène *EGFR*. Ainsi, cette approche théranostique, couplant une anomalie moléculaire à une molécule (ou un groupe de molécules), s'est généralisée et a été introduite dans la classification de consensus des CPNPC [1]. À l'heure actuelle, la détection d'anomalie des gènes *EGFR*, *ALK* et *HER2* permet à environ 20 % des patients porteur de CPNPC de bénéficier d'une thérapie ciblée. Même si le bénéfice des thérapies ciblées est clairement établi pour le contrôle des CPNPC, la plupart des patients traités finissent par échapper à ces mêmes thérapies. D'autres mutations ont pu être identifiées, comme par exemple les mutations de l'oncogène *KRas*, retrouvées dans plus de 20 % des CPNPC (figure 1), mais l'absence de molécule validée ne permet pas d'instaurer une thérapie ciblée [1]. Ainsi, il apparaît important d'obtenir de bons modèles de CPNPC pour en comprendre les mécanismes de progression, pour identifier et valider de nouvelles cibles thérapeutiques, pour comprendre les mécanismes d'action des thérapeutiques, pour étudier les mécanismes des résistances et finalement pour tester différentes combinaisons thérapeutiques. Dans cette revue, nous présentons schématiquement les principaux modèles murins d'étude des tumeurs pulmonaires

épithéliales, en insistant sur les points forts et les points faibles de ces approches. Dans un second temps, nous illustrons l'intérêt des modèles expérimentaux dans trois situations :

- la modélisation des tumeurs mutées pour le gène *EGFR* et l'étude des phénomènes de résistances aux TKI EGFR ;
- la modélisation des tumeurs liées aux mutations de *KRas* et la recherche de nouvelles cibles thérapeutiques ;
- l'utilisation actuelle de la souris comme modèle pré-clinique, prédictif d'une réponse thérapeutique.

## Les différents modèles expérimentaux développés chez la souris

La souris de laboratoire (*Mus musculus*) est un des meilleurs modèles expérimentaux pour la recherche contre le cancer dû à sa petite taille, sa capacité à se reproduire en captivité, sa durée de vie d'environ trois ans, son génome entièrement séquencé, les possibilités de modifier son génome par transgénèse et sa similarité physiologique avec l'homme. De nombreux modèles expérimentaux ont été développés chez la souris pour l'étude des cancers du poumon, afin de rechercher les facteurs impliqués dans la transformation maligne, l'invasion et la formation de métastases. Ces modèles permettent également l'évaluation de différentes thérapies qui sont, ou pourraient être, utilisées chez l'homme.

### Tumeurs pulmonaires spontanées et chimiquement induites chez la souris

Il existe différentes races pures de souris de laboratoire. Certaines de ces souches de souris développent spontanément des tumeurs pulmonaires avec une incidence pouvant être très élevée [2]. Par exemple, les animaux de la lignée murine *A/J* présentent systématiquement des tumeurs pulmonaires à l'âge de 24 mois. Ces tumeurs sont le plus souvent des lésions bénignes, de type hyperplasie (composées de pneumocytes de type II ou de cellules de Clara) ou adénome, qui n'évoluent que très rarement vers des carcinomes. Certaines tumeurs humaines, comme les carcinomes épidermoïdes ou les tumeurs pulmonaires endocrines à petites cellules n'ont jamais été décrites comme survenant spontanément chez la souris. Des informations actualisées sur la fréquence des tumeurs spontanées observées dans différents fonds génétiques sont disponibles sur la base de données du Jackson Laboratory (<http://tumor.informatics.jax.org/mtbwi/tumorFrequencyGrid.do>). L'analyse des croisements entre différentes lignées pures, par des techniques moléculaires d'analyse exhaustive du génome, permet l'identification de loci portant des gènes modulateurs

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3978936>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3978936>

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