

Voies de l'adhésion et radiorésistance : du laboratoire à la clinique : Applications aux glioblastomes.

C Massabeau, A. Laprie, N. Skuli, S Monferran, C. Delmas, JM Bachaud, C. Toulas, E. Cohen-Jonathan Moyal

INSERM563 ; Dpt des Radiations, Institut Claudius Regaud, Toulouse, France

Notre laboratoire et notre département de radiothérapie sont impliqués depuis plusieurs années dans l'étude des mécanismes de radiorésistance tumorale et plus particulièrement de l'implication de facteurs modulant le micro-environnement dans le contrôle de la sensibilité tumorale à l'irradiation. Nous avons ainsi démontré que le FGG-2 contrôlait la radiorésistance tumorale via la petite GTP ase RhoB sous sa forme farnésylée, RhoB contrôlant la radiorésistance intra-cellulaire mais aussi l'hypoxie et l'angiogènese . D'autre part nous avons montré que la voie des intégrines contrôlait également via RhoB , Ilk et Fak la radiorésistance et l'hypoxie tumorale, en particulier des glioblastomes. Nos résultats de laboratoire ayant montré que l'inhibition de la farnésylation de RhoB par des inhibiteurs de farnesyltransferase (FTI) tel que le tipifarnib radiosensibilisait et normalisait l'hypoxie et l'angiogènese in vivo, nous avons designé un essai de phaseI-II associant le FTI tipifarnib à la radiothérapie chez les patients porteurs de glioblastomes. Tous les patients ont été suivis par IRM spectroscopie jusqu'à récurrence. Les résultats de la phase I montrent que la dose recommandée est de 100 mg bid de tipifarnib avec une excellente tolérance à cette dose de l'association radio-chimiothérapique. D'autre part, des résultats cliniques encourageants, avec notamment des réponses partielles, ont été obtenus lors de cette phase I. Le suivi des patients par IRM spectroscopie a montré de plus que la zone métaboliquement active définie par cet examen était prédictive du site de rechute ultérieure. La phase II en cours sera très prochainement terminée et les facteurs biologiques de réponse au tipifarnib seront analysés.

D'autres essais issus des résultats du laboratoire sont en cours au sein du département dans les pathologies cérébrales et pulmonaires.