

Caractérisation des mécanismes moléculaires de résistance des cellules cancéreuses coliques humaines aux dérivés du platine

par Catherine Sergent¹, Noreli Franco², Sarab Lizard-Nacol^{1,2}, Maria Correia¹ & Bruno Chauffert^{1,2}

1 Unité INSERM 517, Faculté de Médecine et de Pharmacie, 21000 Dijon, France ;

2 Centre Régional de Lutte contre le Cancer Georges François Leclerc, 21000, Dijon, France.

Reçu le 29 octobre 2001

RÉSUMÉ

Les cancers colorectaux représentent la première cause de mortalité par cancer, avec une survie à cinq ans de seulement 40%, malgré les traitements chirurgicaux et médicaux. Le cisplatine est un médicament anticancéreux utilisé avec succès dans le traitement de certaines tumeurs solides humaines (cancers du testicule et de l'ovaire). Cependant son efficacité est faible dans les tumeurs d'origine digestive car les cellules cancéreuses coliques présentent des mécanismes de résistance intrinsèque ou acquise au platine (Chauffert B *et al.*, 1999).

L'obtention de clones résistants est aisée dans les cellules cancéreuses coliques humaines (HT29, HCT15, HCT116, Caco2, SW480, SW620) puisque des colonies de cellules survivantes apparaissent même après une exposition à de fortes concentrations de cisplatine ou d'oxaliplatine (200 µg/ml pendant 3 h). L'analyse par western blot des protéines du système de réparation des

mésappariements de l'ADN (hMLH1, hMSH2, hMSH6, hPMS1) ou système MMR, et l'analyse de l'instabilité des microsatellites, ont montré que ce système n'était pas impliqué dans les clones résistants. L'expression de protéines pro-apoptotiques (Bax, Bad...) ou anti-apoptotiques (Bcl2, Mcl1, survivine, IAP...) n'est pas non plus modifiée dans les clones résistants.

Une banque d'ADNc est en cours de construction à partir de cellules HT29 résistantes au cisplatine. La transfection en masse de cellules cancéreuses coliques de rat sensibles au cisplatine (PROb), suivie d'une sélection par le cisplatine, devrait permettre l'isolement d'ADNc impliqués dans les mécanismes de résistance au cisplatine.

Ces résultats devraient permettre de mieux comprendre et de lutter contre les mécanismes de résistance aux dérivés du platine dans les cellules cancéreuses coliques humaines.

SUMMARY Characterization of molecular mechanisms of resistance to platinum derivatives in human colon carcinoma cell lines

Colorectal cancers represent the first cause of cancer death rate, with only 40 % survival after five years, despite medical and surgical treatments. Cisplatin is a potent anticancer drug contributing to the cure of many testicular and some ovarian carcinomas. However, its efficiency is low on digestive tract tumors such as colorectal cancers, due to acquired or inherent resistance of cancer cells (Chauffert B *et al.*, 1999).

Obtainment of platinum resistant human colon cancer cells is quite easy, since few colonies survive high dose treatment by cisplatin or oxaliplatin (200 µg/ml during 3 h) in several human colon cancer cell lines (HT29, HCT15, HCT116, Caco2, SW480 and SW620). Western blot analysis of mismatch repair proteins (hMLH1, hMSH2, hMSH6, hPMS1) and

microsatellite instability analysis revealed that the DNA mismatch repair system was not involved in this high level resistance. Expressions of pro-apoptotic (Bax, Bad...) or anti-apoptotic proteins (Bcl2, Mcl1, survivin, IAP...) are not modified in the resistant clones, compared to their parental cell lines.

A cDNA library is currently being constructed, using cDNA from the cisplatin resistant HT29 colon cancer cells. The subsequent transfection of rat colon cancer cells (DHD/K12/PROb cells), sensitive to cisplatin, followed by cisplatin treatment, could allow the isolation of cDNA implicated in the resistance mechanisms.

These results would allow to better understanding and circumventing the platinum resistance mechanisms in human colon cancer cell lines.

BIBLIOGRAPHIE

Chauffert B., Correia M., Sergent C., Actualités sur les mécanismes de la chimiorésistance. *Bulletin du Cancer*, 1999, 86, 97-103.