

## CCA - Les nouvelles approches thérapeutiques et de chimiothérapie

Docteur Jamila FAIVRE  
Unité INSERM U785  
Centre Hépatobiliaire  
Hôpital Paul BROUSSE

Les bases moléculaires du transport de l'iodure ont principalement été étudiées dans le tissu thyroïdien. Certains des effecteurs membranaires impliqués dans ces transferts ont été identifiés, en particulier le co-transporteur  $\text{Na}^+/\text{I}^-$  (Natrium Iodide Symporter, NIS ou SLC5A5). NIS catalyse le transport actif de l'iode circulant dans le tissu thyroïdien normal et cancéreux. Ce processus représente la première étape dans la voie de biosynthèse des hormones thyroïdiennes T3 et T4. La capacité des cellules thyroïdiennes cancéreuses à concentrer activement l'iode via NIS, que ces cellules proviennent de carcinomes thyroïdiens différenciés ou de métastases, permet depuis des décennies leur destruction par l'iode 131 administré après la thyroïdectomie, améliorant significativement le pronostic des patients.

L'expression de NIS n'est pas restreinte à la glande thyroïde. NIS est exprimé dans certains cancers non thyroïdiens. Dans ces tissus, NIS n'est pas correctement adressé à la membrane plasmique des cellules tumorales, mais accumulé dans le cytoplasme, ce qui empêche toute activité de transport de l'iodure et donc toute perspective thérapeutique par radiothérapie à l'iode 131.

Dans un récent travail, nous montrons pour la première fois que la glycoprotéine NIS est fortement exprimée dans les cellules biliaires tumorales du cholangiocarcinome (CCA) humain, cancer incurable et rapidement fatale des voies biliaires intra-hépatiques. NIS est exprimé dans 20 CCA analysés, et seulement dans 2 des 26 carcinomes hépatocellulaires analysés. NIS est bien localisée à la membrane plasmique des cellules biliaires tumorales dans 10 des 20 CCA analysés. Si l'expression de NIS dans les cellules biliaires tumorales devait se confirmer dans des séries plus importantes de foies analysés, des perspectives thérapeutiques nouvelles du CCA par radiothérapie à l'iode 131 pourraient être envisagées.

Nous montrons également dans un modèle expérimental de cancer primitif du foie chez le rat que cette expression survient très précocément à un stade prénéoplasique au cours de la carcinogenèse hépatique puis s'amplifie au cours de l'expansion tumorale clonale.

En conclusion : Un proportion importante de CCA humain exprime la protéine NIS à la membrane plasmique des cellules biliaires tumorales ce qui

ouvre des perspectives de traitement du CCA par radiothérapie métabolique à l'iode 131. Nos données expérimentales suggèrent également que l'iode 131 agit sur une cible cruciale du développement tumoral hépatique.