
Unité d'enseignement filière Pharmacologie :
Thérapie génique

Responsable : **Michel PERRICAUDET**

Durée : 1 heure

Les sujets 1 et 2 sont à traiter sur des feuilles séparées.

Sujet 1 :

Le symporteur Na/iode (NIS) est une protéine membranaire qui catalyse les accumulations d'iode dans la thyroïde et d'autres organes comme l'estomac ou les glandes salivaires. La capacité d'accumulation d'iode dans la thyroïde a permis l'essor de la médecine nucléaire dans le diagnostic scintigraphique et le traitement par radiothérapie métabolique des cancers différenciés de la thyroïde.

Vous souhaitez développer une nouvelle stratégie thérapeutique pour le traitement du cancer de la prostate. Pour ce faire, vous imaginez le transfert du gène NIS *via* un vecteur adénoviral déficient pour la réplication (AdNIS).

Question 1 : Décrivez la construction et l'amplification de l'adénovirus recombinant.

Après infection de cellules LNCap (cellules d'adénocarcinome prostatique humaine) par l'AdNIS ou l'AdGFP (virus contrôle exprimant la « green fluorescent protein »), les cellules sont incubées en présence d'iode ¹²⁵ et leur capacité à capturer l'iode est mesurée à différents temps après l'infection (**Figure 1**).

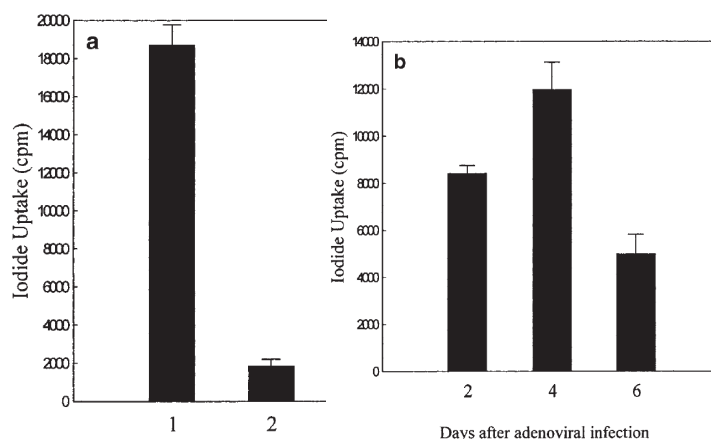


Figure 1 : Iodide uptake studies *in vitro*.

a) Iodide uptake measured in LNCaP cells following infection with Ad5-CMV-NIS (lane 1) and with AdGFP (lane 2), respectively.

b) Iodide uptake measured in LNCaP cells following infection with Ad5-CMV-NIS 2, 4, 6 days after viral infection.

Question 2 : Commentez les résultats.

Des souris portant des tumeurs LNCaP xénogreffées (une sur chaque flanc) ont reçu une injection intratumorale d'AdNIS (tumeur droite) et d'AdGFP (tumeur gauche). Puis, après administration d'iode 123, une scintigraphie a été réalisée dont le résultat est présenté **figure 2**.

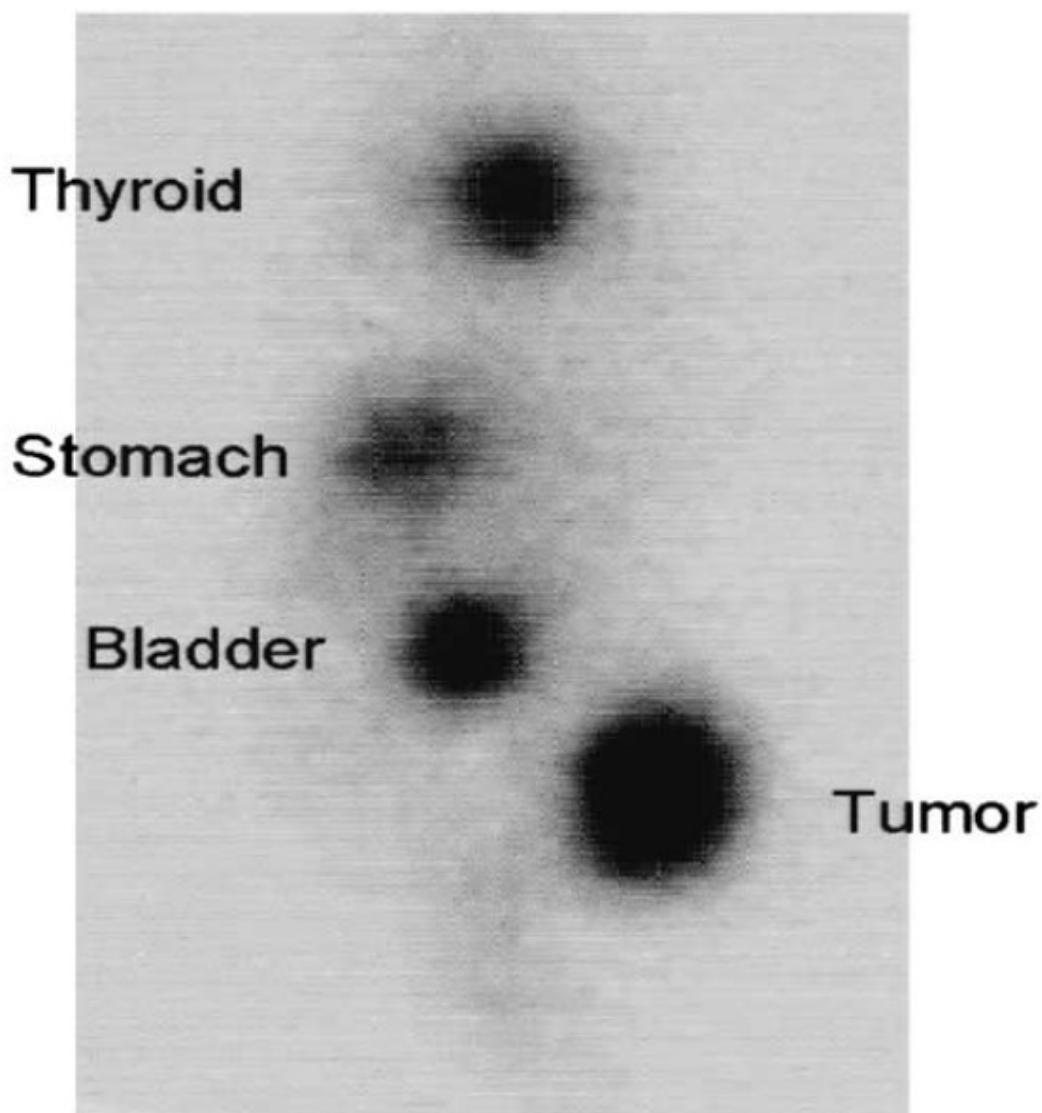


Figure 2: Iodide uptake studies *in vivo*. Six to 8 weeks following subcutaneous injection of LNCaP cells, when tumors had reached a tumor size of approximately 5 mm in diameter, intratumoral injection of Ad5-CMV-NIS (right flank) or control vector (left flank) was performed. Four days following adenovirus injection, mice ($n = 4$) were given 500 μCi ^{123}I by intraperitoneal injection, and radioiodine uptake by the tumors was monitored and quantified by imaging with a gamma camera.

Question 3: Interprétez la figure 2. Pourquoi plusieurs organes sont-ils marqués ?

L'activité thérapeutique de l'AdNIS a ensuite été étudiée *in vivo* sur des souris porteuses de tumeurs LNCaP xénogreffées. Plus précisément, l'AdNIS ou un Ad contrôle ont été injectés dans les tumeurs et, trois jours plus tard, les animaux ont reçu une injection intrapéritonéale d'iode 131. Ensuite, la taille des tumeurs a été mesurée à différents temps (figure 3).

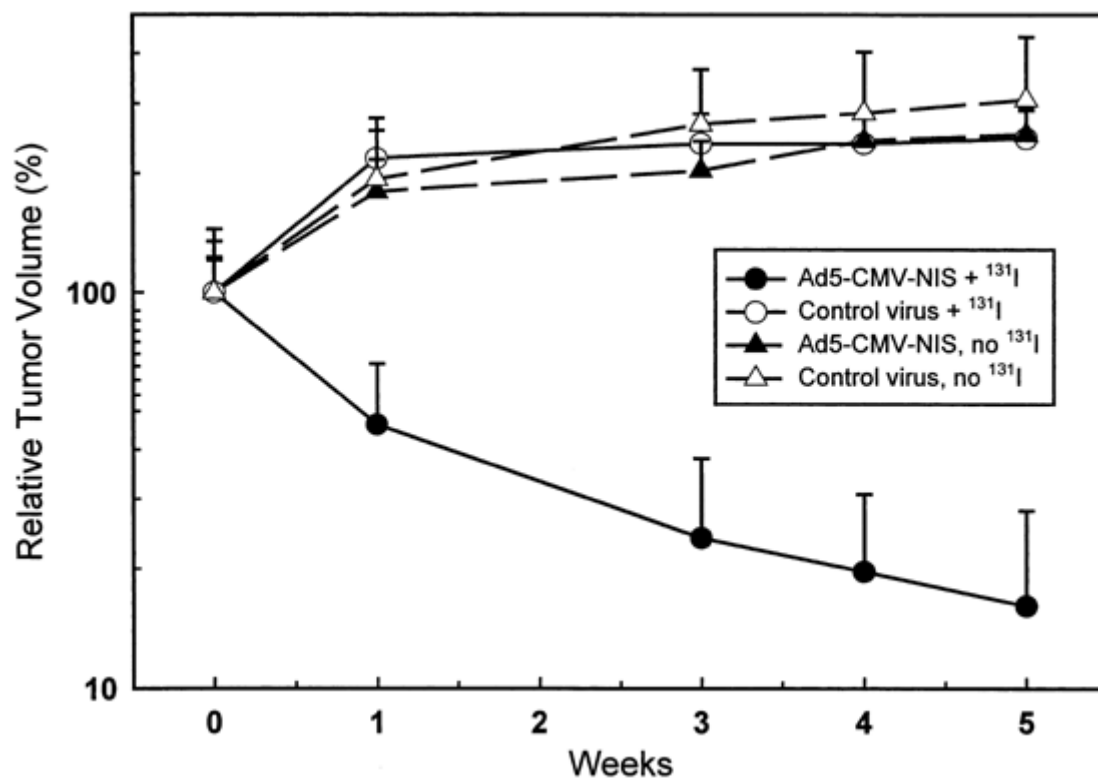


Figure 3: Radioiodine therapy study *in vivo*. Growth of Ad5-CMV-NIS-infected LNCaP tumors (solid symbols) and control vector-infected LNCaP tumors (open symbols) in nude mice following injection of 3 mCi ^{131}I (solid lines) or saline (dashed lines). Tumor measurements were made before administration of radioiodine and weekly thereafter. All mice were followed for a total of 6 weeks.

M2 de Cancérologie – Année universitaire 2008-2009
Examen du 2^{ème} semestre – 22 Avril 2009

Question 4 : Interprétez les résultats. Pourquoi utilise-t-on de l'iode 131 ? Qualifieriez-vous le gène NIS de gène suicide ? Si oui, pourquoi ?

Sujet 2 :

Expliquez par quels mécanismes moléculaires l'adénovirus de type 5 perturbe le cycle cellulaire pour assurer sa réplication dans les cellules hôtes. Indiquez comment cette propriété peut être utilisée pour des thérapies anti-tumorales.