



HAL
open science

Mécanismes de résistance à la chimiothérapie

M. Campone, E. Bourbouloux, D. Berton-Rigaud, A. Le Pourhiet, S. Sadot,
T. Chatellier, J.S. Frenel

► **To cite this version:**

M. Campone, E. Bourbouloux, D. Berton-Rigaud, A. Le Pourhiet, S. Sadot, et al.. Mécanismes de résistance à la chimiothérapie. 29^e journées de la Société Française de Sénologie et de Pathologie Mammaire (SFSPM), Avignon, 2007. Cancer du sein avancé, Nov 2007, Avignon, France. pp.139. hal-03575109

HAL Id: hal-03575109

<https://hal.science/hal-03575109>

Submitted on 15 Feb 2022

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Mécanismes de résistance à la chimiothérapie

M. Campone, E. Bourbouloux, D. Berton-Rigaud, A. Le Pourhiet, S. Sadot, T. Chatellier et J.-S. Frenel

Le développement de mécanisme de résistance par la tumeur est un obstacle majeur de l'efficacité à la chimiothérapie. Ces mécanismes sont complexes et multifactoriels. Ils sont le reflet du polymorphisme de la tumeur (instabilité génomique et mutations).

On distingue des mécanismes de résistance primaire (intrinsèque) présents au diagnostic et des mécanismes de résistance secondaire (acquis) présents lors de la rechute après exposition à la chimiothérapie.

Nous allons définir, à travers cet article, les mécanismes impliqués dans la chimiorésistance et nous aborderons les moyens thérapeutiques pour les contourner. Une définition de la chimiorésistance pourrait être la suivante. Il

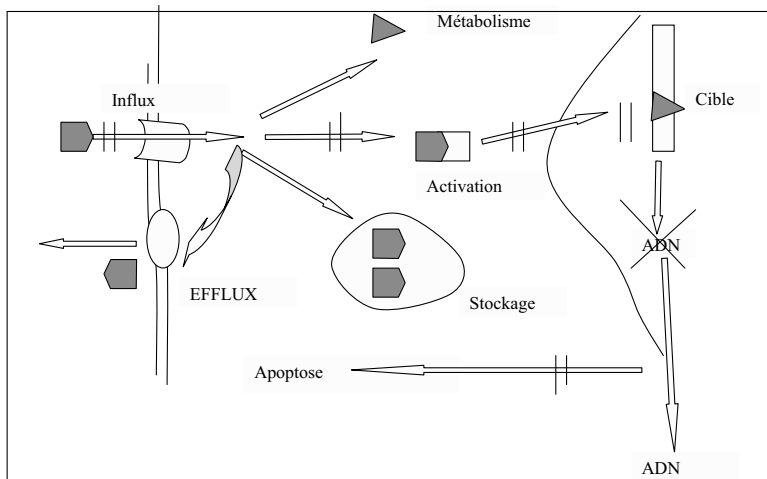


Fig. 1. – Schéma général des mécanismes de chimiorésistance.

s'agit d'une exposition inadéquate de la drogue au niveau de sa cible ou/et altération moléculaire de la cible (fig. 1).

Exposition inadéquate de la drogue au niveau de sa cible

La délivrance de la dose optimale d'un agent donné au sein du tissu tumoral dépend des caractéristiques du microenvironnement tumoral (désorganisation du réseau vasculaire, modification des pressions interstitielles, hypoxie) et les paramètres de pharmacocinétiques/pharmacodynamie (absorption, distribution, élimination).

Paramètres de pharmacocinétique/pharmacodynamie des agents

Par définition, un agent cytotoxique est délivré à sa dose recommandée, selon un schéma d'administration (orale, IV, hebdomadaire, tout les 3 semaines) déterminé lors des études de phase I. Les paramètres de pharmacocinétique et de pharmacodynamie de la drogue sont pris en compte pour établir cette dose recommandée. Ils regroupent les données d'absorption, de distribution, du métabolisme et d'élimination de la drogue (1).

Ainsi, toute modification de l'un de ces paramètres aboutira à une concentration inadéquate de l'agent au niveau de sa cible.

Absorption

Si nous prenons le cas d'un agent cytotoxique oral, l'absorption orale de cet agent sera fonction des caractéristiques physicochimiques de la molécule (agent hydrosoluble ou pas, mécanismes actif ou passif de l'absorption). La biodisponibilité de cet agent peut ainsi varier en fonction de facteurs alimentaires, d'association médicamenteuse et de l'effet premier passage (tube digestif, hépatique).

Distribution

Après avoir pénétré dans l'organisme, tout médicament est transporté soit sous sa forme libre (forme active), soit lié aux protéines (forme inactive).

Un agent présent en majorité sous forme liée aux protéines aura une concentration au niveau de sa cible diminuée. Le volume de distribution peut être influencé par l'état physiopathologique du patient (obésité, ascite...), ou par des phénomènes de compétition entre médicaments sur un même site de fixation.

Métabolisme/élimination

Très souvent, les agents cytotoxiques subissent des phénomènes métaboliques dont la finalité est d'augmenter leur élimination (détoxification). On considère qu'il existe deux grands groupes de réactions métaboliques : les réactions d'oxydoréduction (groupe I) et les réactions de conjugaison (groupe II). Les différents métabolites, ainsi produits, peuvent être plus ou moins actifs ou même constituer la forme active du médicament (2).

Réactions de groupe I

Ces réactions métaboliques impliquent la famille des cytochromes P450 (particulièrement les sous-familles : CYP1, CYP2 et CYP3) ainsi que la dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD). Nous pouvons citer l'exemple du docétaxel et du 5-FU.

Le docétaxel est détoxifié par le cytochrome CYP3A4 (3). Myoshi démontre qu'il existe une corrélation entre l'expression intratumorale du CYP3 et une résistance au docétaxel (4).

Des données précliniques et clinique semblent démontrer qu'une surexpression de la DPD confère une résistance au 5FU (5-9).

Réactions de groupe II

Il s'agit de réactions de conjugaisons des produits des réactions du groupe I en vue de leur élimination. Elles regroupent des réactions de glucuroconjugaison (système glucuronide : UGT), glutathion transférase (GST), aldéhyde déshydrogénase (ALDH 1 et 2) et NAD (P) H quinone réductase.

– Détoxification par le système glucuronide : Le CPT 11 est une pro-drogue qui est activée par une enzyme, la carboxylestérase en SN38. Ce métabolite actif est inactivé après glucuroconjugaison par l'enzyme l'UGT1 (10). Des modèles précliniques démontrent qu'une surexpression de UGT1 confère une résistance au SN38 (11). Cette résistance est levée en inhibant l'activité UGT1 (12).

– Détoxification par le système aldéhyde déshydrogénase : Le cyclophosphamide est détoxifié par le système ALDH. Une étude clinique a

démontré qu'il existait une corrélation entre une résistance au cyclophosphamide et un niveau d'expression élevé du ALDH 1A1 (13).

– Détoxification par le système glutathion-S- transférase (GST) : Les réactions GST sont impliquées dans la détoxification des sels de platine, des anthracyclines, de la cytarabine et du cyclophosphamide. Une étude incluant 245 patients présentant un cancer du sein traité par un régime comprenant du cyclophosphamide a étudié le polymorphisme de l'expression de la GST.

Les auteurs démontrent que le polymorphisme GST B*B* est corrélé à une meilleure survie que le polymorphisme GST A*A* (sauvage) ou GSTA*B* avec respectivement une survie à 5 ans de 86 *vs* 66 % (14).

Diminution de la diffusion de la drogue au sein de la tumeur

Sanctuaire

Les sanctuaires sont définis comme des régions protégées, où la chimiothérapie ne peut diffuser. Le cerveau est un sanctuaire protégé des agressions extérieures par la barrière hémato-méningée.

Désorganisation du réseau vasculaire

Le réseau péri-tumoral se caractérise entre autres par une désorganisation architecturale du réseau vasculaire, responsable d'une augmentation de la pression interstitielle. Il existe un gradient de prolifération cellulaire inverse du gradient d'oxygénation de la tumeur. Les zones tumorales à distance du réseau vasculaire ont des taux de prolifération moins importants et les cellules qui les composent ont une capacité de survie en milieu acide et hypoxique. La résultante étant une non-accessibilité des agents dans ces zones peu vascularisées (15).

Altération de cible au sein de la cellule

Au sein du tissu tumoral, l'agent cytotoxique doit traverser la membrane cytoplasmique de la cellule tumorale. Cette diffusion est soit passive, soit active par l'intermédiaire d'un transporteur (influx). Puis il doit rester au sein du cytoplasme sans en être expulsé (efflux). Sa cible atteinte, la drogue va engendrer des dommages sur l'ADN tumoral irréversibles. Dommages qui induiront l'en-

clenchement du programme apoptotique de la cellule. Les mécanismes de résistance résultants seront liés à l'influx/efflux, altération de la cible, système de réparation de ADN, apoptose/cycle cellulaire et les signaux de survie cellulaire.

Influx/efflux

La diffusion à travers de la membrane cytoplasmique peut être passive (agent liposoluble) mais aussi active (agent hydrosoluble). Cet influx de drogue est réalisé par l'intermédiaire de canaux ou de transporteurs transmembranaire. Le méthotrexate, inhibiteur de la voie des folates, traverse la membrane cytoplasmique *via* son transporteur dénommé RCF (*reduced folate carrier*) (16).

Des données précliniques et cliniques ont démontré qu'une inactivation du RCF par mutation (génotype 80 GG) ou par répression du site promoteur induit une résistance au méthotrexate et autres agents antifolates (17-19).

Cependant, toutes les cellules ont mis en place un système de transporteurs ou des canaux ioniques qui vont favoriser l'expulsion dans le milieu extérieur des drogues. On parle de mécanisme d'efflux (20).

Ces transporteurs appartiennent à la famille des protéines « ABC-cassette » comprenant les protéines P-gp, MRP, LRP, BCRP (tableau I). Des données

Dénomination commune	Gène
ABCA2	ABCA2
Pgp/MDR1	ABCB1
MDR2/MDR3	ABCB4 ABCB5
BSEP/SPGP	ABCB11
MRP1	ABCC1
MRP2/cMOAT	ABCC2
MRP3	ABCC3
MRP4	ABCC4
MRP5	ABCC5
MRP6	ABCC6
MRP7	ABCC10
MRP8	ABCC11
MRP9	ABCC12
BCRP	ABCG2

Tableau I – Les protéines de la famille des ABC cassettes.

précliniques et cliniques semblent démontrer que les membres de cette famille sont impliqués dans les mécanismes de résistance soit primaire, soit secondaire aux agents cytotoxiques (tableau II) (21-23).

Vincas alcaloïdes	<ul style="list-style-type: none"> • Vincristine • Vinblastine • Vinorelbine
Anthracyclines	<ul style="list-style-type: none"> • Doxorubicine • Daunorubicine • Idarubicine
Épipodophyllotoxines	<ul style="list-style-type: none"> • Étoposide • Téniposide
Taxanes	<ul style="list-style-type: none"> • Paclitaxel • Docétaxel
Autres	<ul style="list-style-type: none"> • Dactinomycine • Mithramycine • Mitomycine

Tableau II – Drogue induisant un phénotype MDR.

Inactivation de la drogue

Toute altération du niveau d'expression de la cible thérapeutique aura une conséquence directe sur l'activité d'un agent thérapeutique. Pour illustrer nos propos, nous prendrons l'exemple du 5-FU, des anthracyclines et des taxanes.

La cible thérapeutique du 5-FU est la thymidylate synthase (TS). Il est démontré qu'un faible niveau d'expression (en immunohistochimie/ou en RT-PCR) de la TS est prédictif de la réponse au 5-FU (24, 25). Une étude portant sur le polymorphisme du site promoteur de la TS (TSER3/TSER3 *vs* TSRE2/TSER2-TSER2/TSER3) a établi une parfaite corrélation entre polymorphisme d'expression de la TS et réponse au 5FU (favorable pour le polymorphisme TSER3/TSER3) (26). Une surexpression de la TS semble aussi prédictive de résistance aux antifolates (Tomudex[®], MTA) sur des données précliniques (27).

La cible thérapeutique des anthracyclines est la topo-isomérase II. Il est décrit des mutation/amplification de la topo-isomérase II prédictives de la réponse aux anthracyclines (28).

Les taxanes sont des agents cytotoxiques qui inhibent la dépolymérisation des microtubules lors de la mitose. Ces microtubulines sont constituées de sous-unités α et β de tubuline (29).

Il a été décrit des résistances au paclitaxel liées soit à des mutations des sous-unités α de la tubuline (30-33), soit à une surexpression de la protéine Tau (34).

Complexe de réparation de l'ADN

L'interaction entre l'agent cytotoxique et sa cible va aboutir à des altérations de l'ADN.

En théorie la cellule possède tout un équipement enzymatique qui va lui permettre de réparer ces altérations.

Les voies impliquées dans les mécanismes de réparation comportent entre autres la voie NER (*nucleotide excision repair*) et MMR (*DNA mismatch repair*).

Parmi les protéines impliquées dans la voie NER, les protéines ERCC1 (*excision repair cross-complementig protein*) et XPA (*Xeroderma pigmentasum group A*) sont impliquées dans les mécanismes de réparation des lésions de l'ADN induites par les sels de platine. Les résultats des données pré-cliniques et cliniques semblent démontrer qu'un déficit de la voie NER (ERCC1) serait prédictif de réponse aux sels de platine (35-42). Il suffit de restaurer cette voie pour induire une résistance aux sels de platine (43).

La voie MMR, et notamment les protéines hMLH1 et hMSH2, sont impliquées dans les mécanismes de réparation de l'ADN après exposition aux sels de platine, et à des inhibiteurs des topo-isomérases II, comme les anthracyclines. Les données de modèles précliniques démontrent qu'une perte d'expression de hMLH1 et hMSH2 induit une résistance aux anthracyclines et aux sels de platine (44-46). Il semblerait que cette perte d'expression soit liée à un mécanisme de méthylation du gène sur son site promoteur (47).

Cycle cellulaire/apoptose/signaux de survie

Cycle cellulaire

Une fois la cible neutralisée et les altérations sur l'ADN produites, la cellule peut soit réparer les anomalies, soit, si cela n'est pas possible, enclencher son programme de mort cellulaire (apoptose).

La protéine p53 joue un rôle clef dans la régulation du cycle cellulaire et de la mort cellulaire (48, 49). Le gène p53 est muté dans environ 50 % des cas. L'expression de la p53 est sous la dépendance d'un certain nombre de kinases liées aux dommages de l'ADN : ATM (*ataxia-telangiectasia-mutated*), ATR (*ATM and Rad-3 related*), DNA-PK (*DNA-dependant protein kinase*). La kinase MDM2 va favoriser la dégradation par le protéosome de la p53 (50).

Le facteur de transcription p53 va induire l'expression de protéines impliquées dans l'arrêt du cycle cellulaire (p21 WAF-1/CIP1, GADD45) et dans l'exécution du programme apoptotique.

Les modèles *in vitro* semblent démontrer que les mutations de p53 induisent une résistance à un certain nombre d'agents dont les anthracyclines, les sels de platine, et le 5-FU (51-62).

Apoptose

L'apoptose, ou mort cellulaire programmée, se déroule en trois étapes. Une phase d'induction, d'engagement et d'exécution. Elle est régulée par des signaux extracellulaires et intracellulaires qui sont amplifiés par des seconds messagers aboutissant à son exécution par les caspases. Il existe une voie intrinsèque (contrôle), médiée par les membres des protéines de la famille Bcl2 et une voie extrinsèque (activation) médiée par les récepteurs de la famille TNF (63).

Les protéines de la famille Bcl-2 possèdent des homologies et se répartissent en membres pro-apoptotiques (Bax, Bak, Bok) ou anti-apoptotiques (Bcl-2, Bcl-XL, Bcl-w, Mcl-1, A1) et des protéines dénommées « BH3 only » pro-apoptotique (Bik, Bad, Bim, Bmf, Hrk, Noxa, Puma). Les protéines pro-apoptotiques vont permettre la libération au niveau de la mitochondrie, du cytochrome C, qui va constituer un complexe (apoptosome) avec la protéine Apaf-1/caspase 9 pour activer la voie terminale des caspases. La voie extrinsèque est médiée par la famille des récepteurs transmembranaires du TNF : Fas, DR4 ou TRAIL-R1, DR5 ou TRAIL-R2. La fixation du ligand à son récepteur va induire l'activation de la caspase 8 qui va cliver la protéine Bid activant à son tour la voie terminale de l'apoptose.

Les caspases peuvent être inhibés par des inhibiteurs de caspase : IAP (IAP1, IAP2) XIAP, survivine.

Les mécanismes de résistance à l'apoptose actuellement décrits sont liés à :

– la voie intrinsèque : une résistance peut être induite soit par une surexpression des protéines de survie (bcl-2, Bcl-xl), soit par la perte d'expression des protéines pro-apoptiques (Bax) (64, 65) ;

– la voie extrinsèque : il a été décrit après exposition au 5-FU une induction de l'expression de Fas ligand à la surface des cellules tumorales aboutissant à l'activation de Fas au niveau des cellules du système immunitaire et l'activation de l'apoptose des cellules immunitaires (66-68) ;

– les inhibiteurs des caspases : une surexpression de la survivine est corrélée à une résistance des agents cytotoxiques (69-71).

Voies de survie cellulaire

Tout comme les thérapeutiques ciblées, l'agent cytotoxique va mettre en jeu des voies de transduction du signal pour induire la mort cellulaire. Il semble établi que chaque clone tumoral met en jeu sa propre voie de transduction de survie et par conséquent de résistance. Les deux voies qui semblent actuellement les plus impliquées dans « les signaux de survie » sont la voie PI3Kinase/AKT/mTor, et la voie STAT.

Les lipides transmembranaires jouent un rôle important dans la transduction de seconds messagers. Ils sont riches en résidu phosphatidyInositol (PtdIns). Ces phospholipides peuvent être activés par des réactions de phosphorylation par une phosphoInositol 3 kinase (PI3K). L'activation de ces phospholipides par la PI3K permet d'activer un certain nombre d'effecteurs. Le principal effecteur est la kinase AKT (72). Elle inhibe le programme apoptotique cellulaire en neutralisant Bad et les membres de la famille de transcription Forkhead (FKHR).

Elle va dissocier le complexe Ikb/NFkB en activant la kinase IKKB. Ikb va être dégradé par le protéosone (ubiquination) et le facteur de transcription NFkB va pouvoir induire la transcription de gènes impliqués dans la survie cellulaire (protéine de la famille bcl-2 et IAP).

La voie STAT transduit les signaux médiés par les cytokines *via* les récepteurs JAK (73, 74).

Sont décrits les mécanismes de résistance suivants :

– la voie PI3K/AKT/mTor est la voie la plus impliquée dans les mécanismes de résistance à la chimiothérapie et par conséquent de survie cellulaire ;

Facteur de transcription	Gènes cibles	Interaction avec autres facteurs de transcription	Agent cytotoxique
c-Myc	Bax, p53, YB-1	Sp1, Max	Sels de platine
NF-KB	Fas/FasL, MDR1	I-KB, c-Jun	Sels de platine, paclitaxel, anthracycline, 5-FU
AP-1 (c-Jun)	GST, MDR1, ERCC1	NF-KB	Sels de platine
p53/p73	Bax, MDR1	HMG1, YB-1, p300	Sels de platine
HIF-1 α	MDR1	DNA-PK	Sels de platine
Sp1	MDR1, Topo-isomérase II	p300	Anthracycline
ATF4	Zing Finger 143		Sels de platine
YB-1	MDR1, Topo-isomérase II	p53, PCNA	Sels de platine, mitomycine

Tableau III – Facteurs de transcription impliqués dans les mécanismes de chimiorésistance.

– Real a démontré dans des modèles précliniques qu’une surexpression de STAT3 induisait une surexpression de Bcl-2, donc une résistance aux agents cytotoxiques (75). L’inhibition de STAT3 rétablit la sensibilité au 5-FU dans des lignées cellulaires (76) ;

– une surexpression de facteur de transcription induit une résistance à la chimiothérapie (77-79) (tableau III).

Perspectives thérapeutiques

Elles vont tenir compte des différents mécanismes décrits (tableau IV).

Exposition inadéquate de la drogue au niveau de sa cible

Pour augmenter l’exposition de la drogue au niveau du tissu tumoral, il faut améliorer les paramètres de pharmacocinétique de l’agent, améliorer sa dis-

tribution en rétablissant un gradient de pression entre le réseau vasculaire/le milieu interstitiel et la tumeur.

Mécanismes de résistance à la chimiothérapie	Les bases moléculaires de la résistance	Thérapeutique à envisager
Concentration inadéquate de la drogue	Faible concentration plasmatique	Augmenter la dose
	Faible solubilité Fixation protéique importante Faible fixation tissulaire	Pégylation-drogue Polymère-conjugué-drogue
	Métabolisme/détoxication TP DPD GST	Capécitabine Éniluracil : S1 Tegafur® + Uracil® : UFT TLK286
	Sanctuaire de la barrière	Induire la rupture
	Vascularisation faible	Thérapie anti-angiogénique
	Altération de la cible	Efflux
Inactivation de la drogue		Nouveaux agents anti-tubuline : épothilones
Complexe de réparation de ADN		Inducteur de MMR et répresseur NER
Cycle cellulaire		Inhibiteur de cyclines
Apoptose		<ul style="list-style-type: none"> • BH3 mimétique • Sonde anti-messenger Bcl-2, • Sonde anti-messenger-survivine
Signaux de survie cellulaire		<ul style="list-style-type: none"> • Inhibiteur de la transduction du signal
Facteur de transcription		<ul style="list-style-type: none"> • Inhibiteur de l'acétylation et de la méthylation des histones • Inhibiteur du protéosome

Tableau IV – Les grands principes d'inhiber la résistance à la chimiothérapie.

Amélioration des paramètres de distribution et de vascularisation de l'agent

- Augmenter la concentration plasmatique : augmenter la dose du médicament ou bien modifier le schéma d'administration (paclitaxel hebdomadaire > paclitaxel 3 semaines).
- Augmenter la liposolubilité du médicament et diminuer sa fixation protéique : formes pégylées des agents cytotoxiques.
- Diminuer la fixation au tissu : formes polymériques des drogues.
- Diminuer le métabolisme des drogues : inhibiteur spécifique des cytochromes, de DPD, de la GST.
- Rétablir un gradient entre le milieu interstitiel et la tumeur : association antiangiogénique et chimiothérapie.

Altération de cible au sein de la cellule

- Influx/efflux : améliorer la capture des drogues et diminuer l'efflux des drogues (inhibiteur de la Pgp).
- Inactivation de la drogue : développement de nouveaux agents cytotoxiques : fixation des épothilones à la β -tubuline indépendamment des mutations décrites pour le paclitaxel.
- Complexe de réparation de l'ADN : développement de nouveaux sels de platine, anthracyclines ou inhibiteur de la voie NER.
- Cycle cellulaire/apoptose/signaux de survie : développement d'inhibiteur du cycle cellulaire, d'agent BH3-mimétique, inhibiteur d'agent de survie (sonde anti-Bcl-2), inhibiteur des IAP (survivine). Développement d'inhibiteur de facteur de transcription, d'inhibiteur de l'acétylation des histones (HDAC Inhibiteur) ou de la méthylation des histones.

Conclusion

Le but pharmacologique de tout agent cytotoxique est d'être délivré à la bonne dose au niveau de sa cible pour induire le plus de dommages possible et enclencher le programme de mort cellulaire.

Nous avons pu constater, à travers notre revue, que les mécanismes de chimiorésistance sont complexes et multifactoriels.

Tous ces mécanismes aboutissent à des signaux de survie cellulaire. Le modèle du cancer du sein surexprimant HER2 est un modèle qui nous donne

quelques pistes. L'amplification de HER2 induit des voies de résistance à la chimiothérapie. Les thérapies ciblées dirigées contre HER2 sont actives en monothérapie mais cette activité est améliorée en association avec la chimiothérapie. Tout se déroule comme si cette thérapie ciblée levait la résistance à la chimiothérapie. Cela signifie en autres qu'il faut considérer qu'une meilleure connaissance des voies médiées par chaque agent cytotoxique va permettre d'identifier les cibles de résistance. Une fois la cible identifiée (récepteur, second messenger, facteur de transcription), la thérapeutique ciblée devra être associée à la chimiothérapie.

Références

1. Flouvat B (1991) Pharmacocinétique, Manuel de thérapeutique médicale. Paris : Masson : 16-22
2. Michael M, Doherty MM (2005) Tumoral drug metabolism: overview and its implications for cancer therapy. *J Clin.Oncol* 23: 205-29
3. Royer I, Monsarrat B, Sonnier M. *et al.* (1996) Metabolism of docetaxel by human cytochromes P450: Interactions with paclitaxel and other antineoplastic drugs. *Cancer Res* 56: 58-65
4. Miyoshi Y, Ando A, Takamura Y *et al.* (2002) Prediction of response to docetaxel by CYP3A4 mRNA expression in breast cancer tissues. *Int J Cancer* 97: 129-32
5. Beck A, Etienne MC, Cheradame S *et al.* (1994) A role for dihydropyrimidine dehydrogenase and thymidylate synthase in tumour sensitivity to fluorouracil. *Eur J Cancer* 30: 1517-22
6. Nita ME, Tominaga O, Nagawa H *et al.* (1998) Dihydropyrimidine dehydrogenase but not thymidylate synthase expression is associated with resistance to 5-fluorouracil in colorectal cancer. *Hepatology* 45: 2117-22
7. Etienne MC, Cheradame S, Fischel JL *et al.* (1995) Response to fluorouracil therapy in cancer patients: The role of tumoral dihydropyrimidine dehydrogenase activity. *J Clin Oncol* 13: 1663-70
8. Danenberg K, Salonga D, Park CG *et al.* (1998) Dihydropyrimidine dehydrogenase and thymidylate synthase gene expressions identify a high percentage of colorectal tumors responding to 5-fluorouracil. *Proc Am Soc Clin Oncol* 17: 258a (Abstract 992)
9. Salonga D, Danenberg KD, Johnson M. *et al.* (2000) Colorectal tumors responding to 5-fluorouracil have low gene expression levels of dihydropyrimidine dehydrogenase, thymidylate synthase, and thymidine phosphorylase. *Clin Cancer Res* 6: 1322-7
10. Slatter JG, Su P, Sams JP *et al.* (1997) Bioactivation of the anticancer agent CPT-11 to SN-38 by human hepatic microsomal carboxylesterases and the *in vitro* assessment of potential drug interactions. *Drug Metab Dispos* 25: 1157-64
11. Cummings J, Ethell BT, Jardine L *et al.* (2003) Glucuronidation as a mechanism of intrinsic drug resistance in human colon cancer: Reversal of resistance by food additives. *Cancer Res* 63: 8443-50
12. Takahashi T, Fujiwara Y, Yamakido M. *et al.* (1997) The role of glucuronidation in 7-ethyl-10-hydroxycamptothecin resistance *in vitro*. *Jpn J Cancer Res* 88: 1211-7

13. Sladek NE, Kollander R, Sreerama *et al.* (2002) Cellular levels of: Aldehyde dehydrogenase (ALDH1 and ALDH2) as predictor of therapeutic responses to cyclophosphamide-based chemotherapy of breast cancer: a retrospective study-Rational individualization of -based cancer chemotherapeutic regimens. *Cancer Chemother Pharmacol* 49: 309-21
14. Sweeney C, Ambrosone CB, Joseph L *et al.* (2003) Association between a glutathione S-transferase A1 promoter polymorphism and survival after breast cancer treatment. *Int J Cancer* 103: 810-4
15. Minchinton A, Tannock IF (2006) Drug penetration in solid tumours. *Nature Review/Cancer* 6: 583-92
16. Bertino JR (1993) Karnosky memorial lecture. Ode to methotrexate. *J Clin Oncol* 11: 5-14
17. Gorlick R, Bertino JR (1999) Clinical pharmacology and resistance to dihydrofolate reductase inhibitors. In *antifolate drugs in cancer therapy*. Jackman AL (ed). Humana Press: Totowa, NJ
18. Guo W, Healey JH, Meyers PA *et al.* (1999) Mechanisms of methotrexate resistance in osteosarcoma. *Clin Cancer Res* 5: 621-7
19. Laverdiere C, Chiasson S, Costea I *et al.* (2002) Polymorphism G80A in the reduced folate carrier gene and its relationship to methotrexate plasma levels and outcome of childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Blood* 100: 3832-4
20. Huang Y, Sadée W (2006) Membrane transporters and channels in chemoresistance and sensitivity of tumor cells. *Cancer Letters* 239: 168-82
21. Szakacs G, Paterson JK, Ludwig JA *et al.* (2006) Targeting multidrug resistance in cancer. *Nature Rev Cancer* 5: 219-34
22. Thomas H, Coley HM (2003) Overcoming multidrug resistance in cancer: an update on the clinical strategy of inhibiting p-glycoprotein. *Cancer Control* 10: 159-65
23. Krishna R, Mayer LD (2000) Multidrug resistance (MDR) in cancer. Mechanisms, reversal using modulators of MDR and the role of MDR modulators in influencing the pharmacokinetics of cancer drugs. *Eur J Pharm Sci* 11: 265-83
24. Lenz HL, Hayashi K, Salonga D *et al.* (1998) p53 point mutations and thymidilate synthase messenger RNA levels in disseminated colorectal cancer/an analysis of response and survival: *Clin Cancer Res* 4: 1243-50
25. Longley DB, Ferguson PR, Boyer J *et al.* (2001) Characterisation of a thymidilate synthase (TS)-inducible cell line: a model system for studying sensitivity to TS and no TS targeted chemotherapies. *Clin Cancer Res* 7: 3533-9
26. Marsh S, McLeod HL (2001) Thymidilate synthase pharmacogenomics in colorectal cancer. *Clin Colorectal Cancer* 1: 175-8
27. Longley DB, Boyer J, Allen WL *et al.* (2002) The role of thymidilate synthase induction in modulating p53-regulated gene expression in response to 5-fluorouracil and anti-folates. *Cancer Res* 62: 2644-9
28. Di Leo A, Isola J (2003) Topoisomerase II alpha as a marker predicting the efficacy of anthracyclines in breast cancer: are we at the end of beginning. *Clin Cancer Res* 4: 179-86
29. Jordan MA, Wilson L (2004) Microtubules as a target for anticancer drugs. *Nat Rev Cancer* 4: 253-65
30. Dumontet C, Sikic BI (1999) Mechanisms of action and resistance to antitubulin agents: microtubule dynamics, drugs transport, and cell death. *J Clin Oncol* 17: 1061-70

31. Kavallaris M, Tait AS, Walsh BJ *et al.* (2001) Multiple microtubule alterations are associated with vinca alkaloid resistance in human leukemia cells. *Cancer Res* 61: 5803-9
32. Burkhart CA, Kavallaris M, Band Horwitz S (2001) The role of β -tubulin isotype in resistance to antimetabolic drugs. *Biochim Biophys Acta* 1471: 01-09
33. Giannakakou P, Sackett DL, Kang YK *et al.* (1997) Paclitaxel resistant human ovarian cancer cells have mutant β -tubulin that exhibit impaired paclitaxel – driven polymerisation. *J Biol Chem* 272: 17118-25
34. Rouzier R, Rajan R, Wagner P *et al.* (2005) Microtubules associated protein tau : a marker of paclitaxel sensitivity in breast cancer. *PNAS* 23: 8315-20
35. Reardon JT, Vaisman A, Chaney SG *et al.* (1999) Efficient nucleotide excision repair of cisplatin, oxalipatin, and bis-aceto-amine-dichloro-cyclohexylamine-platinum (IV) (JM216) platinum intrastrand DNA diadducts. *Cancer Res* 59: 3968-71
36. Chaney SG, Sancar A (1996) DNA reopair: enzymatic mechanisms and relevance to drug response. *J Natl Cancer Inst* 88 :1346-60
37. Furuta T, Ueda T, Aune G *et al.* (2000) Transcription-coupled nucleotide excision repair as a determinant of cisplatin sensitivity of human cells. *Cancer Res* 62: 4899-902
38. Lee KB, Parker RJ, Borh V *et al.* (1993) Cisplatin sensitivity/resistance in UV repair-deficient Chinese hamster ovary cells of complementation groups 1 and 3. *Carcinogenesis* 14: 2177-88
39. Youn CK, Kim NH, Cho HJ *et al.* (2004) Oncogenic H-Ras up-regulates expression of ERCC1 to protect cells to platinum based anticancers agents. *Cancer Res* 64: 4849-57
40. Dabholkar M, Vionnet J, Bostick-Bruton *et al.* (1994) Messenger RNA levels of XPAC and ERCC1 in ovarian cancer tissue correlate with response to platinum-based chemotherapy. *J Clin Invest* 94: 703-8
41. Metzger R, Leichman CG, Danenberg KD *et al.* (1998) ERCC1 mRNA levels complement thymidylate synthase mRNA levels predicting response and survival for gastric cancer patients receiving combination cisplatin and fluorouracil chemotherapy. *J Clin Oncol* 16: 309-16
42. Shirota Y, Stoehlmacher J, Brabender J *et al.* (2001) ERCC1 and thymidilate synthase mRNA levels predict survival for colorectal cancer patients receiving combination oxaliplatin and fluorouracil chemotherapy. *J Clin Oncol* 19: 4298-304
43. Selvakumaran M, Pisarcik DA, Bao R *et al.* (2003) Enhanced cisplatin cytotoxicity by disturbing the nucleotide excision repair pathway in ovarian cancer cells lines. *Cancer Res* 63: 1311-6
44. Fedier A, Schwartz VA, Walt H *et al.* (2001) Resistance to topoisomerase poisons due to loss of DNA mismatch repair. *Inter J Cancer* 93: 571-6
45. Drummond JT, Anthony A, Brown R *et al.* (1996) Cisplatin and adriamycin resistance are associated with mutLalpha and mismatch repair deficiency in an ovarian tumor cell line. *J Biol Chem* 271: 19645-8
46. Fink D, Nebel S, Norris PS *et al.* (1998) The effect of different chemotherapeutic agents on the enrichment of DNA mismatch repair-deficient tumor cells. *Br J Cancer* 77: 703-8
47. Plumb JA, Strathdee G, Sludden J *et al.* (2000) Reversal of drug resistance in human tumor xenografts by 2'-deoxy-5-azacytidine-induced demethylation of hMLH1 gene promoter. *Cancer Res* 60: 6039-44
48. Vogelstein B, Lane D, Levine AJ (2000) Surfing the p53 network. *Nature* 408: 307-10
49. Levine AJ (1997) p 53, the cellular gatekeeper for growth and division. *Cell* 88: 323-31

50. Feng J, Tamaskovic R, Yang Z *et al.* (2004) Stabilization of Mdm2 via decreased ubiquitination is mediated by protein kinase B/Akt-dependant phosphorylation. *J Biol Chem* 279: 35510-7
51. Schuler M, Gren DR (2001) Mechanisms of p 53-dependant apoptosis. *Biochem Soc Trans* 29: 684-8
52. Bunz F, Hwang KC, Torrance C *et al.* (1999) Disruption of p 53 in human cancer cells alters the response to therapeutic agents. *J Clin Invest* 104: 263-9
53. Liang JT, Huag KC, Cheng YM *et al.* (2002) p 53 overexpression predicts poor chemosensitivity to high dose 5-Fluorouracil plus leucovorin chemotherapy for stage IV colorectal cancers after palliative bowel resection. *Int J Cancer* 97: 451-7
54. Ahnen DJ, Feigl P, Quan G *et al.* (1998) Ki-ras mutation and p 53 overexpression predict the clinical behaviour of colorectal cancer: Southwest Oncology Group. *Cancer Res* 58: 1149-58
55. Fan S, el-Deiry WS, Bae I *et al.* (1994) p 53 gene mutations are associated with decreased sensitivity of human lymphoma cells to DNA damaging agents. *Cancer Res* 54: 5824-30
56. Perego P, Giarola M, Righetti SC *et al.* (1996) Association between cisplatin resistance and mutation of p 53 gene and reduced bax expression in ovarian carcinoma cell systems. *Cancer Res* 56: 556-62
57. Fan S, Smith ML, Rivet DJ *et al.* (1995) Disruption of p53 function sensitizes breast cancer MCF 7 cells to cisplatin and pentoxifylline. *Cancer Res* 55: 1649-54
58. Hawkins DS, Demers GW, Galloways DA (1996) Inactivation of p53 enhances sensitivity to multiple chemotherapeutic agents. *Cancer Res* 56: 892-8
59. Dart DA, Picksley SM, Cooper PA *et al.* (2004) The role of p 53 in the chemotherapeutic responses to cisplatin, doxorubicin and 5 fluorouracil. *Int J Oncol* 24: 115-25
60. Wahl AF, Donaldson KL, Fairchild C *et al.* (1996) Loss of normal p53 function confers sensitization to taxol by increasing G2/M. arrest and apoptosis. *Nat Med* 2: 72-6
61. Johnson KR, Fan W (2002) Reduced expression of p53 and p21waf1/CIP1 sensitizes human breast cancer cells to paclitaxel and its combination with 5-fluorouracil. *Anticancer Res* 22: 3197-204
62. Lavarino C, Pilotti S, Oggionni M *et al.* (2000) p 53 gene status and response to platinum/paclitaxel based chemotherapy in advanced ovarian carcinoma. *J Clin Oncol* 18: 3936-45
63. Adams JM, Cory S (2007) The Bcl2 apoptotic switch in cancer development. *Oncogene* 26: 1324-37
64. Miyashita T, Reed JC (1992) Bcl-2 gene transfer increases relative resistance of S49.1 and WEH17.2 lymphoid cells to cell death and DNA fragmentation induced by glucocorticoids and chemotherapeutic drugs. *Cancer Res* 52: 5407-11
65. Sakakura C, Sweeney EA, Schirahama T *et al.* (1997) Overexpression of bax sensitizes breast cancer MCF-7 cells to cisplatin and etoposide. *Sur Today* 27: 676-9
66. Backus HH, Dukers DF, van Groeningen CJ *et al.* (2001) 5 fluorouracil induced Fas upregulation associated with apoptosis in liver metastasis of colorectal cancer patients. *Ann Oncol* 12: 209-12
67. O'Connell J, Bennet MW, O'Sullivan *et al.* (1999) Resistance to Fas (APO-1/CD95) mediated apoptosis and expression of Fas ligand in esophageal cancer: the Fas counter-attack. *Dis Esophagus* 12: 83-9
68. Botti C, Buglioni S, Benevolo M *et al.* (2004) Altered expression of FAS system is related to adverse clinical outcome in stage I-II breast cancer patients treated with adjuvant anthracycline based chemotherapy. *Clin Cancer Res* 10: 1360-5

69. Nakamura M, Tsujii N, NAsanuma K *et al.* (2004) Survivin as a predictor of cisdiaminedichloroplatinium sensitivity in gastric cancer patient. *Cancer Sci* 95: 44-51
70. Zaffaroni N, Pennati M, Colella G *et al.* (2002) Expression of the anti-apoptotic gene surviving correlates with taxol resistance in human ovarian carcinoma. *Cell Mol Life Sci* 59: 1406-12
71. Kato J, Kuwabara Y, Mitani M *et al.* (2001) Expression of survivin in esophageal cancer: correlation with the prognosis and response to chemotherapy. *Int J Cancer* 95: 92-5
72. Blume-Jensen P, Huntet T (2001) Oncogenic kinase signalling. *Nature* 411: 355-65
73. Yu H, Jove R (2004) The STAs of cancer-new molecular targets come of age. *Nature Rev Cancer* 4: 97-105
74. Bromberg JF, Wrzeszczynska MH, Devgan G *et al.* (1999) STAT3 as an oncogene. *Cell* 98: 295-303
75. Real PJ, Sierra A, De Juan A *et al.* (2002) Resistance to chemotherapy via STA3-dependant overexpression of Bcl-2 in metastatic breast cancer cells. *Oncogene* 21: 7611-8
76. Masuda M, Toh S, Koike K *et al.* (2002) The roles of JNK1 and STAT3 in the response of head and neck cancer cell lines to combined treatment with all-trans retinoic acid and 5 Fluodouracil. *Jpn J Cancer Res* 93: 329-39
77. Khono K, Uchiumi T, Niina I *et al.* (2005) Transcription factors and drug resistance. *Eur J Cancer* 41: 2577-88
78. Lin A, Karin M. (2002) NF-kappaB in cancer: from innocent bystander to major culprit. *Nature Rev Cancer* 2: 301-10
79. Arlt A, Gehrz A, Muerkoster S *et al.* (2003) Role of NF-KappaB and Akt/PI3K in the resistance of pancreatic carcinoma cell lines against gencitabine-induced cell death. *Oncogene* 23: 3243-51

Déclaration de conflits d'intérêts

Auteur	Aucune situation d'intérêt particulière	Participation financière dans le capital d'une entreprise	Contrat consultant, interventions ponctuelles, expertises, conférences, formation	Activité donnant lieu à versement au budget d'une structure	Autres liens Sans rémunération	Sans réponse
Mario Campone	X					