



Disponible en ligne sur

**ScienceDirect**  
[www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)

Elsevier Masson France

**EM|consulte**  
[www.em-consulte.com](http://www.em-consulte.com)



RECHERCHE EN PNEUMOLOGIE

# Implication thérapeutique potentielle de la kinase de l'adhérence focale dans le cancer pulmonaire à petites cellules



*Potential therapeutic implication of focal adhesion kinase in small-cell lung cancer*

C. Decouvreur<sup>a,b,\*</sup>, M. Lecocq<sup>a</sup>, C. Pilette<sup>a,c</sup>,  
F. Aboubakar Nana<sup>a,c</sup>, S. Ocak<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup> Université catholique de Louvain (UCLouvain), institut de recherche expérimentale et clinique (IREC), pôle de pneumologie (PNEU), Bruxelles, Belgique

<sup>b</sup> UCLouvain, CHU UCL Namur (site de Godinne), service de pneumologie, Namur, Belgique

<sup>c</sup> UCLouvain, cliniques universitaires Saint-Luc, service de pneumologie, Bruxelles, Belgique

Reçu le 5 janvier 2023 ; accepté le 6 janvier 2023

Disponible sur Internet le 23 février 2023

## MOTS CLÉS

Cancer pulmonaire à petites cellules ;  
Inhibiteur de tyrosine kinase ;  
Kinase de l'Adhérence Focale.

**Résumé** Les étapes moléculaires conduisant au développement et à la progression du cancer pulmonaire à petites cellules (CPPC) restent mal comprises, ce qui se traduit par l'absence de thérapie ciblée et un pronostic extrêmement sombre. L'activation de la Kinase de l'Adhérence Focale (FAK) joue un rôle clé dans le comportement invasif de ce cancer *in vitro*. Notre hypothèse est que FAK pourrait être une cible thérapeutique dans le CPPC. Nos travaux ont pour but de caractériser un modèle murin afin de pouvoir étudier le rôle de FAK et le potentiel antitumoral de son inhibition dans le CPPC *in vivo*.

© 2023 SPLF. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

\* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : [celine.decouvreur@uclouvain.be](mailto:celine.decouvreur@uclouvain.be) (C. Decouvreur).

**KEYWORDS**

Focal Adhesion Kinase;  
Small-cell lung cancer;  
Tyrosine kinase inhibitor.

**Summary** The molecular steps leading to small cell lung cancer (SCLC) development and progression are still poorly understood, resulting in the absence of targeted therapy and an extremely poor prognosis. Activation of Focal Adhesion Kinase (FAK) plays a key role in the invasive behavior of this cancer *in vitro*. Our hypothesis is that FAK could be a therapeutic target in SCLC. Our work aims to describe a mouse model to study the role of FAK and the antitumoral potential of its inhibition in SCLC *in vivo*.

© 2023 SPLF. Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

## Introduction

Le cancer pulmonaire est une problématique majeure de santé publique : il s'agit du deuxième cancer le plus fréquent et la première cause de mortalité liée au cancer à l'échelle mondiale [1]. Le cancer pulmonaire à petites cellules (CPPC) représente 15 % des cas annuels de cancer pulmonaire et est cliniquement le plus agressif, avec deux tiers des patients présentant un stade étendu au diagnostic et la survie globale à cinq ans étant de moins de 5 % [2].

Ces dernières années, des altérations moléculaires de type addictions oncogéniques (par exemple, les mutations des gènes *EGFR*, *BRAF* (V600E) et *MET* (exon 14 skipping) ainsi que les réarrangements des gènes *ALK*, *ROS-1*, *NTRK* et *RET*) ont été découvertes dans le cancer pulmonaire non à petites cellules (CPNPC), ce qui a permis le développement de thérapies ciblées qui se sont avérées plus efficaces que la chimiothérapie, améliorant le pronostic des patients dont le CPNPC de stade avancé est porteur d'une telle anomalie [3]. Plus récemment, ce sont les inhibiteurs des points de contrôle immunitaire (IPCI) de type anti-PD-(L)1 qui ont considérablement amélioré la survie des patients souffrant de CPNPC de stade avancé sans addiction oncogénique, surtout en présence d'une expression de PD-L1 dans plus de 50 % des cellules tumorales [4].

Malheureusement, pour le CPPC, il n'y a pas eu d'avancées thérapeutiques notables depuis 30 ans et il n'existe en particulier pas de thérapies ciblées efficaces, contrairement au CPNPC. Dans le CPPC de stade étendu, le traitement de première ligne est une chimiothérapie à base de platine et d'étoposide depuis les années 1980 [2]. La seule avancée récente est l'ajout d'atezolizumab, un IPCI ciblant PD-L1, à cette chimiothérapie à base de sel de platine et d'étoposide. Hélas, cela n'a apporté qu'un modeste bénéfice avec un gain de médiane de survie globale de 2 mois seulement [5,6]. Il est donc important de poursuivre la recherche afin de mieux comprendre les étapes moléculaires menant au développement et à la progression du CPPC.

Sur la base de données obtenues dans notre laboratoire [7–9], nous avons décidé d'étudier le rôle de la Kinase de l'Adhérence Focale (FAK) dans le développement du CPPC et le potentiel antitumoral de son inhibition.

## La kinase de l'adhérence focale dans le cancer pulmonaire à petites cellules

FAK est une protéine tyrosine kinase non-récepteur de 125kDa localisée au niveau des sites d'adhésions focales où elle fait le lien entre le cytosquelette et la matrice extracellulaire. Elle a une fonction importante dans des voies de signalisation initiées par les intégrines, les récepteurs couplés aux protéines G et les facteurs de croissance [10,11]. FAK joue un rôle central dans l'interaction entre les cellules et leur microenvironnement et contribue à la progression du cancer en intervenant dans l'adhésion, la migration, l'invasion, la survie et la croissance cellulaire indépendamment de l'ancrage cellulaire [10,11]. FAK intervient également dans l'évasion immunitaire, la transition épithélio-mésenchymateuse, la réparation des dommages à l'ADN, la radio-résistance et la régulation des cellules souches cancéreuses [10].

Dans une étude initiale dont le but était de découvrir de nouvelles anomalies moléculaires dans le CPPC, l'ADN extrait de 46 tissus humains de CPPC a été analysé par hybridation comparative génomique (CGH), ce qui a permis l'identification de 70 régions d'amplification et 55 régions de délétion (comprenant 329 et 99 gènes, respectivement) [9]. Une analyse des voies de signalisation a mis en évidence un fort enrichissement dans ces régions d'altérations du nombre de copies d'ADN pour 11 gènes associés à la voie de l'adhésion focale. Nous avons vérifié ces résultats au niveau ADN, ARN et protéique. Parmi les gènes représentés dans la voie d'adhésion focale, nous nous sommes concentrés sur FAK au vu de ses fonctions pro-tumorales d'intérêt particulier pour un cancer aussi agressif que le CPPC, dans lequel il avait été fort peu étudié.

Comme c'est le cas dans de nombreux cancers, nous avons constaté que l'expression et l'activation de FAK étaient toutes les deux significativement augmentées dans les tissus humains de CPPC par rapport aux tissus humains pulmonaires sains, de même que par rapport au CPNPC [7]. Nous avons également mis en évidence une activation accrue de FAK dans les lignées cellulaires de CPPC [7], ce qui nous a permis de réaliser des études *in vitro*.

L'inhibition de FAK a été étudiée *in vitro* dans plusieurs lignées cellulaires de CPPC se développant en suspension,

une lignée cellulaire adhérente de CPPC et une lignée cellulaire de CPPC avec une morphologie mixte [8]. L'inhibition de la phosphorylation de FAK au niveau de la tyrosine 397 par le PF-573,228, un inhibiteur kinase de synthèse, diminue la prolifération cellulaire, la survie, la migration et l'invasion dans toutes les lignées cellulaires de CPPC testées, proportionnellement à la dose de l'inhibiteur [8]. Par contre, la perte physique de FAK n'a pas d'impact sur la prolifération ni sur le cycle cellulaire et l'inhibition de ces cellules par le PF-573,228 n'induit pas d'apoptose et a un effet limité sur la prolifération cellulaire [8]. La raison évoquée est que la perte physique de FAK, qui induit une inhibition des signaux dépendants de la phosphorylation de FAK, permet aussi l'activation de la GTPase Rac1 suite à l'absence de répression par FAK. La GTPase Rac1 a ainsi des effets pro-tumoraux qui contrebalancent les effets anti-tumoraux de l'inhibition de la phosphorylation de FAK [8]. Ces études *in vitro* ont ainsi démontré que FAK joue un rôle central dans la biologie du CPPC et que le ciblage de son domaine kinase a un rôle antitumoral dans le CPPC mais qu'il faut par contre éviter de cibler son domaine non kinase pour prévenir l'activité pro tumorale médiée par Rac1.

Sur la base de ces différentes études *in vitro*, nous avons émis l'hypothèse que FAK pourrait être une cible thérapeutique potentielle dans le CPPC, soit seule soit en combinaison avec d'autres traitements comme la chimiothérapie, l'immunothérapie ou la radiothérapie. Afin de pouvoir tester cette hypothèse, nous avons décidé d'étudier l'inhibition de FAK *in vivo* dans un modèle de souris transgénique. Ces souris possèdent une délétion simultanée des gènes *RB1* et *TRP53* et une amplification du gène *MYC* qui sont induites par l'instillation intra-trachéale d'un adénovirus transfectant Ad5-Cgrp-Cre [12]. Ces souris développent des tumeurs pulmonaires proximales trois à cinq semaines après cette instillation. Nous avons confirmé dans notre laboratoire la faisabilité de ce modèle murin et montré, notamment par immunohistochimie, que les tumeurs développées dans les poumons correspondent bien à du CPPC et qu'elles expriment FAK et phospho-FAK. Nous avons également démontré que les souris développent des métastases hépatiques huit semaines post-instillation intra-trachéale de l'adénovirus transfectant Ad5-Cgrp-Cre. Afin de réaliser des cultures primaires, nous avons isolé une tumeur pulmonaire chez une souris sacrifiée huit semaines après l'instillation. Nous avons ensuite traité ces cultures primaires d'origine murine avec le PF-573,228, ce qui a diminué l'activation de FAK et a diminué la prolifération cellulaire. Ces premiers résultats donnent l'espoir d'une efficacité *in vivo* des inhibiteurs de FAK dans le CPPC. Nous avons ensuite réimplanté ces cultures primaires en sous-cutané dans le flanc de ces souris, lesquelles ont développé des tumeurs sous-cutanées locales centimétriques.

Nous prévoyons de modifier les cellules tumorales murines *in vitro* en vue d'une part de surexprimer et d'autre part d'inactiver FAK et puis de réimplanter ces cellules tumorales modifiées chez la souris. Cela va nous permettre de mieux comprendre le rôle de FAK dans le développement tumoral ainsi que les mécanismes derrière l'inhibition de FAK.

## Conclusion

Le CPPC est un cancer au pronostic sombre, dont il est important de mieux comprendre les étapes moléculaires menant à son développement et sa progression afin de pouvoir développer de nouvelles thérapies, à utiliser seules ou en combinaison avec les thérapies existantes actuellement. Des données préliminaires montrent que FAK joue un rôle central dans la progression du CPPC et que l'inhibition de son domaine kinase est une cible thérapeutique potentielle dans ce cancer. Nous avons développé dans ce but un modèle murin fonctionnel de CPPC qui va nous permettre de mieux comprendre le rôle de FAK et d'étudier le potentiel antitumoral de son inhibition dans le CPPC.

## Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

## Références

- [1] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2020;70:7–30.
- [2] Tariq S, Kim SY, Monteiro de Oliveira Novaes J, et al. Update 2021: management of small cell lung cancer. *Lung* 2021;199:579–87.
- [3] Tan AC, Tan DSW. Targeted therapies for lung cancer patients with oncogenic driver molecular alterations. *J Clin Oncol* 2022;40:611–25.
- [4] Tang S, Qin C, Hu H, et al. Immune checkpoint inhibitors in non-small cell lung cancer: progress, challenges, and prospects. *Cells* 2022;11:320.
- [5] Mansfield AS, Kaźarnowicz A, Karaseva N, et al. Safety and patient-reported outcomes of atezolizumab, carboplatin, and etoposide in extensive-stage small-cell lung cancer (IMpower133): a randomized phase I/III trial. *Ann Oncol* 2020;31:310–7.
- [6] Paz-Ares L, Dvorkin M, Chen Y, et al. CASPIAN investigators. Durvalumab plus platinum-etoposide versus platinum-etoposide in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2019;394:1929–39.
- [7] Aboubakar Nana F, Hoton D, Ambroise J, et al. Increased expression and activation of FAK in small-cell lung cancer compared to non-small-cell lung cancer. *Cancers (Basel)* 2019;11:1526.
- [8] Aboubakar Nana F, Lecocq M, Ladjemi MZ, et al. Therapeutic potential of focal adhesion kinase inhibition in small cell lung cancer. *Mol Cancer Ther* 2019;18:17–27.
- [9] Ocak S, Yamashita H, Udyavar AR, et al. DNA copy number aberrations in small-cell lung cancer reveal activation of the focal adhesion pathway. *Oncogene* 2010;29:6331–42.
- [10] Aboubakar Nana F, Vanderputten M, Ocak S. Role of focal adhesion kinase in small-cell lung cancer and its potential as a therapeutic target. *Cancers (Basel)* 2019;11:1683.
- [11] Hanks SK, Ryzhova L, Shin NY, et al. Focal adhesion kinase signaling activities and their implications in the control of cell survival and motility. *Front Biosci* 2003;8:d982–96.
- [12] Mollaoglu G, Guthrie MR, Böhm S, et al. MYC Drives progression of small cell lung cancer to a variant neuroendocrine subtype with vulnerability to aurora kinase inhibition. *Cancer Cell* 2017;31:270–85.