

## CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES

Les tumeurs sont des systèmes dynamiques caractérisés par des interactions complexes entre différents types cellulaires incluant les cellules tumorales et les cellules provenant du tissu hôte. Ces cellules de l'hôte de type endothélial vasculaire, inflammatoire et (myo)fibroblastique définissent le microenvironnement tumoral qui participe à la progression cancéreuse. Elles sont incluses dans une matrice extracellulaire parfois abondante. Une des caractéristiques principales des tumeurs malignes est leur *capacité à envahir les tissus environnants* leur procurant ainsi un accès aux systèmes vasculaires et lymphatiques responsable *in fine* de la dissémination métastatique. La dégradation des composants de la matrice extracellulaire et plus particulièrement des lames basales par les protéases est requise pour la migration cellulaire. De même, *l'adhésion des cellules entre elles et à la matrice* joue un rôle important dans les processus physiologiques de développement et de cicatrisation ainsi que dans les phénomènes pathologiques d'inflammation, d'invasion cellulaire et de dissémination métastatique. Des protéines possédant la capacité de participer à ces deux types de processus, adhésion et protéolyse, pourraient donc théoriquement exercer des rôles clés dans les processus menant à la croissance tumorale et à la genèse de métastases.

Au cours de ce travail, nous nous sommes consacrés à l'étude de l'expression des ADAMs et ADAMTS qui sont des protéines qui possèdent à la fois des caractéristiques de protéases et de molécules d'adhésion. Nous avons focalisé nos travaux sur des protéases de cette famille qui sont catalytiquement actives et nous avons étudié leur implication fonctionnelle dans les tumeurs pulmonaires non à petites cellules. Au commencement de nos travaux, cet aspect était absent de la littérature internationale et très peu de données étaient connues quant aux fonctions potentielles des ADAMs et ADAMTS.

Afin d'identifier les ADAMs et ADAMTS potentiellement impliquées au cours du développement de cancers pulmonaires, nous avons étudié l'expression de différents ARNm des ADAMs et ADAMTS dans des biopsies chirurgicales de tumeurs pulmonaires humaines et dans des tissus sains prélevés en périphérie de la tumeur chez le même patient (**Publication n°2**). Cette analyse a permis d'identifier deux protéases dont l'expression dans les tissus tumoraux est modulée par rapport aux tissus pulmonaires contrôles correspondants. La forme

membranaire de l'ADAM-12 est surexprimée dans les tissus tumoraux alors que l'ADAMTS-1 a une expression diminuée dans les tumeurs comparativement aux tissus contrôles. Une immunohistochimie démontre que l'ADAM-12 est principalement produite par les cellules tumorales. L'analyse de l'expression de l'ADAM-12 dans des lignées cellulaires pulmonaires a montré une expression importante de l'ADAM-12 dans des cellules qui ont un phénotype agressif lorsqu'on les implante *in vivo* (BZR et BZRT33) par rapport à des cellules immortalisées dérivées d'un épithélium bronchique normal (BEAS-2B et 16-HBE). Ces résultats suggèrent une implication de l'ADAM-12 dans une cascade d'événements menant à un phénotype prolifératif aboutissant au développement d'une tumeur. D'autre part, les niveaux d'expression de l'ADAM-12 sont corrélés à l'expression des ARNm codant pour les isoformes 121 et 165 (qui sont pro-angiogènes) du VEGFA. Ces données soulèvent l'hypothèse d'un rôle spécifique de l'ADAM-12 dans les processus d'angiogenèse associés à la progression tumorale. Bien que l'ADAM-12 ait été préalablement décrite comme étant impliquée dans le développement de divers types de cancers, ces résultats démontrent pour la première fois une implication de l'ADAM-12 dans les cancers pulmonaires non à petites cellules.

L'ADAMTS-1 voit son expression réduite dans les tumeurs et elle est principalement produite par les bronches saines entourant le tissu tumoral ainsi que par des cellules inflammatoires. Elle pourrait ainsi être impliquée dans la modulation du développement des tumeurs pulmonaires non à petites cellules (**Publication n°2**). Cette diminution de l'expression de l'ADAMTS-1 observée dans les tissus tumoraux s'accorde avec les résultats de Kuno *et al* qui ont démontré que la forme carboxy-terminale de l'ADAMTS-1 présente des propriétés anti-tumorales et anti-métastatiques (Kuno *et al.* 2004b). Une diminution de l'expression de l'ADAMTS-1 a également été rapportée dans les cancers mammaires, pancréatiques et colorectaux. De même, une diminution de l'expression de l'ADAMTS-8 a été observée dans les tumeurs non à petites cellules (Dunn *et al.* 2004c) et dans les tumeurs cérébrales (Dunn *et al.* 2006). Ces observations suggèrent que certaines ADAMTS pourraient jouer un rôle protecteur vis-à-vis du développement tumoral. Ceci n'est pas étonnant puisque, contrairement aux hypothèses de départ, les MMPs et les membres de la famille ADAM-ADAMTS ne sont pas tous des facteurs favorisant le développement tumoral (Martin and Matrisian 2007c). La vue dogmatique et simpliste tendant à considérer qu'une protéase surexprimée est pro-tumorale a mené à la mise en place de programmes de développement d'inhibiteurs synthétiques des MMPs et des protéases apparentées pour le traitement du cancer. Ces traitements ont rapidement été évalués dans des essais cliniques de phase II et III.

Malheureusement, les résultats de ces essais cliniques sont pour la plupart très décevants (Coussens, Fingleton, and Matrisian 2002). Cet échec d'une stratégie thérapeutique visant à inhiber des protéases de façon non ou peu spécifique est très probablement explicable par le fait que l'expression de certaines MMPs procure des effets bénéfiques et protecteurs au cours de divers stades de la progression tumorale (Lopez-Otin and Matrisian 2007c).

Cette première étude basée sur des échantillons humains démontre que *l'expression des membres de la famille des ADAMs et ADAMTS est modulée dans les cancers pulmonaires* suggérant des fonctions particulières de ces molécules dans le développement et partant la progression des cancers pulmonaires.

L'identification de ces deux gènes dont l'expression est modulée dans les cancers pulmonaires, *ADAM-12* et *ADAMTS-1*, nous a permis de focaliser nos travaux sur la dissection des mécanismes les impliquant dans les processus d'initiation et de progression du cancer pulmonaire.

Ainsi, *nous avons généré des clones surexprimant l'ADAM-12* à partir de cellules épithéliales bronchiques immortalisées (BEAS-2B) (**Publication n°3**). Nous nous sommes focalisés sur la forme membranaire de l'ADAM-12 puisque la forme sécrétée n'est pas exprimée dans les tissus pulmonaires ou par les cellules tumorales d'origine pulmonaire (**Publication n°2**). L'analyse des caractéristiques *in vitro* a montré une augmentation de la prolifération cellulaire des clones surexprimant l'ADAM-12 comparativement aux clones contrôles. De plus, la surexpression d'ADAM-12 protège les clones de l'apoptose induite par un traitement avec de l'étoposide (figure 15).

Une des fonctions particulièrement intéressante des ADAMs et ADAMTS est leur capacité de cliver des composants membranaires et de libérer leur ectodomaine (Blobel 2002). Ce processus, communément appelé « *ectodomain shedding* », affecte les propriétés de protéines précurseurs jouant éventuellement un rôle dans les processus de contrôle de la prolifération, de la survie ou de la migration cellulaire. Ainsi, certains facteurs de croissance ne sont capables d'activer leur récepteur que lorsqu'ils subissent une maturation par clivage à partir de la membrane plasmique. Cette théorie s'applique pour les ligands de l'EGFR qui nécessitent un clivage par des protéases zinc-dépendantes pour leur activation. Les protéases de la famille des ADAMs, telles que les ADAM-9, -12 et -17 sont des régulateurs importants du clivage des ces ligands (Gee and Knowlden 2003). L'implication de l'ADAM-12 dans des processus menant à une prolifération cellulaire accrue a été rapportée dans divers processus

physiologiques et pathologiques tels que la croissance osseuse et l'hypertrophie cardiaque (Asakura *et al.* 2002c;Kveiborg *et al.* 2006). Cette induction de prolifération pourrait s'expliquer par un clivage de l'ectodomaine de divers facteurs de croissance tels que la proforme de l'HB-EGF. En effet, un clivage de l'HB-EGF par l'ADAM-12 a été précédemment démontré dans la prolifération cellulaire associée au développement de glioblastomes et d'hypertrophie cardiaque (Asakura *et al.* 2002a;Kodama *et al.* 2004c). Dans le présent travail, nous avons montré une augmentation de la production de la forme mature de l'HB-EGF par les clones surexprimant l'ADAM-12. De plus, un anticorps neutralisant l'HB-EGF ou un inhibiteur spécifique de l'activité tyrosine kinase du récepteur à l'EGF (AG1478) inhibe les modulations de la croissance cellulaire, démontrant ainsi que la voie impliquant l'HB-EGF est modulée par l'ADAM-12 dans les cellules épithéliales pulmonaires. Par ailleurs, cette étude décrit pour la première fois des effets anti-apoptotiques attribuables à l'ADAM-12 et dépendants d'une activation du pro-HB-EGF dans les cellules bronchiques. L'incapacité d'anticorps neutralisant les effets de l'amphiréguline, l'EGF ou le TGF- $\alpha$ , ligands de l'EGFR, de contrôler la prolifération ou l'apoptose soutient cette hypothèse d'un effet spécifique sur la voie de signalisation HB-EGF/EGFR. De plus, ce résultat est indépendant de l'action d'autres ADAMs telles que les ADAM-9 et ADAM-17 puisque leurs taux d'expression mesurés par RT-PCR sont similaires entre les différents clones.

L'ADAM-12 apparaît donc comme un des médiateurs clés des interactions entre des facteurs de croissance et des protéases, participant à la conversion des cellules épithéliales normales vers un phénotype proche de celui observé dans des cellules tumorales. Mais ces modifications des propriétés prolifératives et de la résistance à l'apoptose suffisent-elles pour convertir ces cellules en cellules tumorigènes capables de développer des tumeurs *in vivo* ? Il a donc été important à ce stade d'étudier le comportement *in vivo* des clones. Dans un premier temps, nous avons mesuré la prolifération cellulaire en agar mou. La capacité de cellules à proliférer sans attachement ferme est un des indicateurs *in vitro* de transformation cellulaire. Cette prolifération est facilitée dans les transfectants « ADAM-12 », suggérant une modulation du phénotype de ces cellules. Cependant, les cellules transfectées injectées en sous-cutané dans des souris *SCID* ne produisent pas de tumeurs *in vivo*, indiquant que la surexpression de l'ADAM-12 n'est pas suffisante à elle-seule pour initier le développement tumoral *in vivo*.

Il est bien connu aujourd'hui que la progression tumorale ne dépend pas uniquement d'une acquisition de nouvelles propriétés par les cellules tumorales, mais qu'elle est influencée par le microenvironnement tumoral composé d'une matrice extracellulaire et de cellules de l'hôte (Kalluri and Zeisberg 2006b;Noel, Jost, and Maquoi 2008b). Malgré l'inoculation des cellules

BEAS-2B transfectées en présence de matrigel (Noel *et al.* 1993b), l'implantation tumorale n'a pas abouti à la formation de tumeurs. De plus, l'inoculation des cellules dans le poumon par instillation intratrachéale a échoué. Ces résultats suscitent que, bien que l'ADAM-12 contrôle la prolifération cellulaire, sa seule surexpression n'est pas suffisante pour transformer des cellules immortalisées en des cellules tumorigènes. D'autres facteurs de l'hôte tels que des fibroblastes pourraient être requis pour promouvoir le développement tumoral. Alternativement, l'expression de l'ADAM-12 n'est probablement pas suffisante pour induire un *switch* angiogénique, un processus essentiel à la croissance d'un nodule tumoral au-delà de quelques mm<sup>3</sup> (Folkman 2001; Hanahan and Weinberg 2000a).

Il est important de noter que dans une étude menée par Kveiborg *et al.*, la surexpression d'ADAM-12 dans un modèle de souris transgéniques, dont l'oncogenèse est induite par l'expression de l'oncoprotéine du virus *polyoma middle T* (PyMT), augmente la fréquence de métastases (Kveiborg *et al.* 2005a). Dès lors, l'ADAM-12 semble agir en tant que promoteur du développement tumoral dans des cellules ayant acquis un phénotype malin alors qu'elle contribue à augmenter la prolifération dans des cellules non-transformées **(Publication n°3)**.

Nos données identifient clairement l'ADAM-12 comme un des acteurs clés de la régulation de la prolifération cellulaire. A ce titre, cette enzyme apparaît comme une cible potentielle dans le cadre de la mise au point de traitements innovants du cancer bronchique.

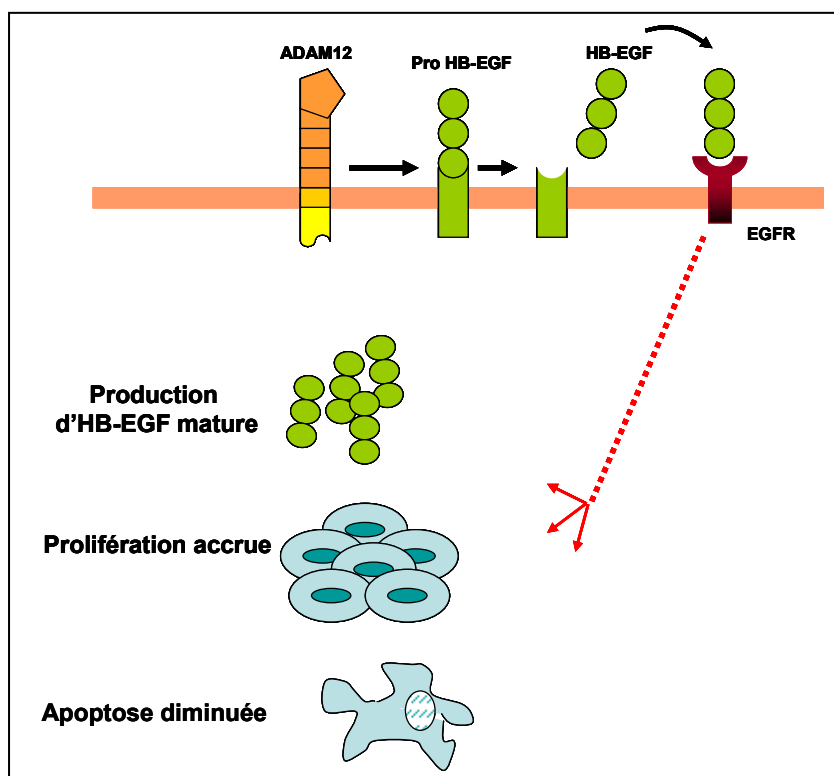


Figure 15 : Effets de la surexpression d'ADAM-12 dans des cellules épithéliales bronchiques. Le clivage du pro-HB-EGF par l'ADAM-12 induit une augmentation de la prolifération ainsi qu'une réduction de l'apoptose dans les cellules surexprimant cette protéase.

Afin d'étudier en détails le *rôle de l'ADAMTS-1 dans le développement et la progression des tumeurs pulmonaires*, nous avons généré à partir de la lignée épithéliale bronchique invasive BZR des clones qui surexpriment l'ADAMTS-1 de façon stable. Au contraire de ce que nous avons pu rapporter en ce qui concerne l'ADAM-12, la surexpression de l'ADAMTS-1 n'induit pas de modification des caractéristiques phénotypiques *in vitro*. Lorsque nous avons inoculé des cellules BZR surexprimant l'ADAMTS-1 dans des souris immunodéficientes (*SCID*) mâles, nous avons constaté, de façon surprenante, que les volumes des tumeurs mesurés après 33 jours de croissance tumorale sont plus grands que ceux des tumeurs développées à partir de populations cellulaires contrôles. De plus, l'index de prolifération dans ces tumeurs est plus important lorsqu'elles surexpriment l'ADAMTS-1. Ces résultats suggèrent un effet pro-tumoral pour l'ADAMTS-1 *in vivo*. Bien que décrite pendant longtemps comme étant une molécule anti-angiogène et anti-tumorale (Kuno *et al.*

2004c;Luque, Carpizo, and Iruela-Arispe 2003a;Vazquez *et al.* 1999a), des données de la littérature indiquent que l'ADAMTS-1 est toutefois capable de jouer un rôle pro-tumorigène (Minn *et al.* 2005b). Cette apparente discordance est expliquée par des travaux récemment publiés par Liu *et al* qui ont clairement démontré que la forme complète de l'ADAMTS-1 est pro-tumorale alors que les fragments générés par auto-clivage ont des fonctions anti-tumorales *in vivo*. Liu *et al* ont également montré que l'activité protéolytique de l'ADAMTS-1 détermine ses effets sur le développement tumoral et la dissémination métastatique (Liu, Xu, and Yu 2006d). Ainsi, l'activité protéolytique de l'ADAMTS-1 est nécessaire pour générer des fragments N- ou C-terminaux contenant un ou plusieurs motifs de type thrombospondine, responsables des propriétés anti-tumorales allouées à l'ADAMTS-1. La forme complète de l'ADAMTS-1, bien que contenant des motifs de type thrombospondine, favorise au contraire le développement tumoral suggérant que l'activité anti-tumorale des motifs de type thrombospondine est masquée dans la molécule complète (Liu, Xu, and Yu 2006c). Des données similaires ont été rapportées pour d'autres molécules pour lesquelles une activité pro- ou anti-tumorale est possible en fonction de leur statut de clivage (Yi and Ruoslahti 2001).

Dans notre étude, l'ADAMTS-1 joue le rôle d'un agent pro-tumorigène *in vivo* et nous nous sommes donc assurés que les clones générés exprimaient la forme complète, pro-tumorale, de la molécule au moyen de Western Blots. Aucun fragment de clivage, anti-tumoral, n'est détecté dans les échantillons cellulaires et tissulaires. Nos résultats sont donc en accord avec l'étude de Liu *et al* et montrent que, dans nos conditions, l'ADAMTS-1 est maintenue sous une forme complète, pro-tumorale *in vivo* (**Publication n°4**).

Les résultats que nous avons obtenus au cours de notre première étude, focalisée sur les tumeurs humaines, et notre troisième travail, concernant le rôle de l'ADAMTS-1 dans un modèle d'implantation de cellules tumorales chez la souris, pourraient sembler discordants. En effet, nous décrivons une diminution de l'expression de l'ADAMTS-1 dans les cancers bronchiques alors que nous démontrons que la surexpression de l'ADAMTS-1 par des cellules tumorales d'origine bronchique augmente la croissance des tumeurs *in vivo*. Il faut toutefois noter que la réduction de l'expression de l'ARNm codant pour l'ADAMTS-1 n'a pas été confirmée au niveau protéique sur les échantillons humains. De plus, cette apparente discordance pourrait s'expliquer par la présence de formes clivées (anti-tumorigènes) dans les extraits de tumeurs humaines, alors que les cellules ont été transfectées avec la forme complète de l'ADAMTS-1 (pro-tumorigène). Il semblerait dès lors judicieux de systématiquement rechercher la présence de fragments de la protéine dans les échantillons

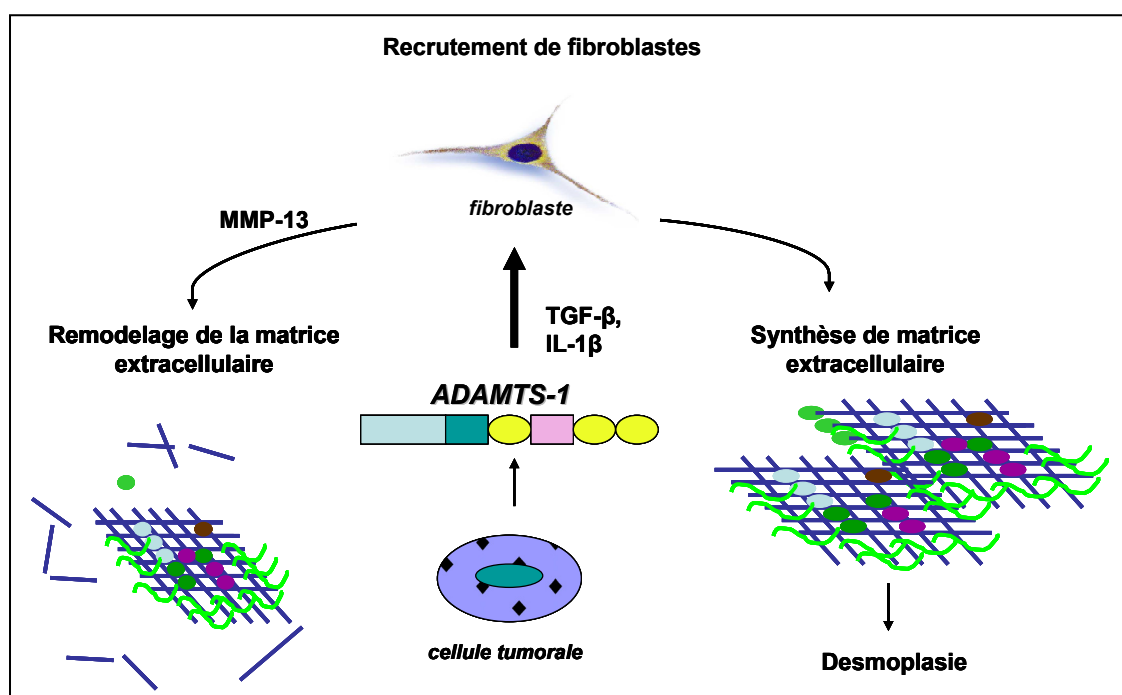
analysés au moyen d'anticorps reconnaissant des fragments spécifiques de la protéine. De plus, au sein des tissus, la présence d'héparan sulfate peut inhiber le clivage de l'ADAMTS-1 et c'est très probablement au moins en partie par ce mécanisme que l'on pourrait expliquer les proportions différentes d'ADAMTS-1 clivée dans différents tissus (Liu, Xu, and Yu 2006b). La régulation des effets biologiques de l'ADAMTS-1 apparaît donc comme particulièrement complexe, faisant appel à des mécanismes post-transcriptionnels dans lesquels les composants de la matrice extracellulaire semblent jouer un rôle prépondérant et conditionnent l'activité pro- ou anti-tumorigène exercée par cette molécule.

Contrairement aux expériences menées sur l'ADAM-12 utilisant des cellules pulmonaires bronchiques épithéliales immortalisées mais non invasives (BEAS-2B), nous avons étudié les effets potentiels de la surexpression de l'ADAMTS-1 en utilisant des cellules BZR qui sont invasives (**Publication n°4**). L'origine de ce choix provient de l'observation de nos résultats précédents postulant que la surexpression de l'ADAMTS-1 pouvait potentiellement mener à un effet anti-tumoral.

Après avoir injecté des cellules surexprimant l'ADAMTS-1 *in vivo*, nous avons constaté que le stroma de la tumeur présente des dépôts de matrice extracellulaire importants et des travées marquées pour l'actine alpha des muscles lisses ( $\alpha$ -SMA). La contribution des fibroblastes dans la croissance tumorale *in vivo* est aujourd'hui largement décrite et est supportée par des études décrivant les effets pro-tumorigènes de fibroblastes co-injectés avec des cellules tumorales mammaires (Noel *et al.* 1993c). Cet effet des fibroblastes est attribué, en partie, à la production de protéases, notamment de MMPs, ou de composants de la matrice extracellulaire (Masson *et al.* 1998; Noel *et al.* 1996). En accord avec une étude rapportant des capacités d'attraction accrue de l'ADAMTS-1 sur la migration des fibroblastes (Krampert *et al.* 2005), nous avons démontré dans notre étude que les milieux conditionnés par les cellules surexprimant l'ADAMTS-1 favorisent la migration des fibroblastes *in vitro*. Toutefois, cet effet est plutôt indirect puisque l'ajout d'ADAMTS-1 recombinante aux milieux conditionnés par les cellules contrôles n'affecte pas la migration des fibroblastes. Dans le but d'étudier la relation existant entre l'ADAMTS-1, le recrutement de fibroblastes et la réponse stromale observée dans les tumeurs, nous avons analysé la modulation de l'expression de facteurs régulateurs de ces phénomènes (IL-1 $\beta$ , TGF- $\beta$ , PDGF, PIGF). L'augmentation de la production de l'IL-1 $\beta$  et de TGF- $\beta$  dans les tumeurs surexprimant l'ADAMTS-1 ainsi que la diminution de la migration des fibroblastes *in vitro* par des anticorps neutralisant les effets de ces facteurs dans les milieux conditionnés par les clones, témoignent clairement pour un rôle de l'ADAMTS-1 dans le recrutement de fibroblastes au sein de la tumeur.



La MMP-13, également augmentée dans les tumeurs dérivées de cellules surexprimant l'ADAMTS-1, clive les collagènes de type I, II, III, IV, IX, X et XIV (Knauper *et al.* 1996). Certaines études suggèrent que l'expression de la MMP-13 est corrélée à l'agressivité des tumeurs telles que les mélanomes (Airola *et al.* 1999) ou les chondrosarcomes (Uria *et al.* 1998). Il n'est pas étonnant d'observer simultanément une augmentation de collagène et d'une collagénase dans un tissu. En effet, la surexpression de collagénase par les tissus tumoraux peut mener à une digestion au moins partielle de la matrice extracellulaire, laissant place à un processus de cicatrisation anormal, reconstituant ainsi une matrice extracellulaire aux caractéristiques différentes. Cette matrice extracellulaire particulière aux tumeurs génère un microenvironnement plus adapté pour la croissance et la progression tumorales (Kaspar, Zardi, and Neri 2006). Ces travaux soulignent l'importance des composants de la matrice extracellulaire et des cellules de l'hôte tels que des myofibroblastes dans la croissance tumorale (figure 16).



**Figure 16** : Effets de la surexpression de l'ADAMTS-1 sur les interactions entre les cellules tumorales et les fibroblastes.

La réaction desmoplasique qui accompagne de nombreux carcinomes peut s'expliquer par l'augmentation de la production de matrice extracellulaire par les fibroblastes en réponse aux cellules tumorales. Notre étude a montré l'impact de l'ADAMTS-1 sur le recrutement de

fibroblastes activés, positifs pour l' $\alpha$ -SMA, et la production de composants de la matrice extracellulaire plus abondante dans ces tumeurs. De plus, la production accrue d'enzymes protéolytiques (MMP-13) contribue au remodelage de la matrice extracellulaire. De façon intéressante, la promotion de la croissance tumorale observée semble être due à des interactions avec des composants du stroma plutôt qu'à un effet direct sur la prolifération cellulaire par le clivage et l'activation de facteurs membranaires tels que le pro-HB-EGF ou l'amphiréguline (Liu, Xu, and Yu 2006a).

Dans l'ensemble, nos travaux démontrent le rôle clé joué par les ADAMs et ADAMTS dans le développement d'un comportement tumorigène dans les cellules épithéliales pulmonaires non à petites cellules. Ces enzymes, synthétisées par des cellules tumorales ou des cellules issues du stroma tumoral, peuvent agir sur une large gamme de protéines de surface et de substrats extracellulaires, permettant à ces cellules de contrôler diverses fonctions telles que la prolifération et l'apoptose cellulaires.

**En conclusion, nos travaux ont identifié que l'expression de l'ADAM-12 et de l'ADAMTS-1 est modulée dans des tumeurs bronchiques humaines. L'ADAM-12 joue un rôle dans la prolifération cellulaire en activant le clivage de facteurs de croissance membranaires qui sont des ligands de l'EGFR. Le rôle de l'ADAMTS-1 apparaît comme beaucoup plus complexe et nos travaux montrent que l'ADAMTS-1 peut influencer la croissance tumorale *in vivo* en modulant la composition cellulaire et matricielle du stroma.**

**Collectivement, ces travaux confirment le rôle clé joué par les protéases de la famille des ADAMs et ADAMTS dans le développement du cancer et identifient ces enzymes comme des cibles thérapeutiques potentielles.**

## Perspectives générales

Des études décrivant une association entre les ADAMs et les interactions tumeur-stroma émergent. L'analyse de métastases hépatiques humaines a révélé l'expression de l'ADAM-9 dans les myofibroblastes du front invasif de la tumeur (Mazzocca *et al.* 2005). L'ADAM-12, qui est produite par les cellules stromales adjacentes aux cellules épithéliales tumorales prostatiques, est essentielle au développement et à la progression de la tumeur dans un modèle murin de cancer de la prostate (Peduto *et al.* 2006).

Bien que peu de données existent reliant les ADAMs et ADAMTS avec le stroma tumoral, il semblerait que les ADAMs soient impliquées dans les interactions entre la tumeur et le stroma et, par conséquent, contribuent de cette manière au développement d'un phénotype invasif.

L'ADAMTS-1 est une molécule importante pour le recrutement de cellules stromales vers la tumeur primaire et représente ainsi une cible intéressante pour le traitement de divers cancers. Cependant, il faut rester vigilant, sachant que l'ADAMTS-1 possède des fonctions anti-angiogènes largement connues (Iruela-Arispe, Carpizo, and Luque 2003b). Il s'agit donc de cibler la forme complète de cette protéase et non diverses formes générées par clivage auto-protéolytique qui ont des fonctions anti-tumorales et anti-angiogènes. L'inhibition spécifique de protéines impliquées au cours de la croissance tumorale serait en effet un traitement de choix.

De nombreuses perspectives sont suggérées par ce travail :

- Nous souhaitons mettre au point un modèle de cancer pulmonaire chez la souris, induit par des carcinogènes chimiques afin de disposer d'un outil qui nous permettrait d'étudier la modulation de l'expression ou de l'activité des différents membres de la famille des ADAMs ou ADAMTS. Dans cette optique, l'administration de siRNA ciblant différentes molécules d'intérêt peut être envisagée pour le traitement de cancer (Takeshita and Ochiya 2006).
- La matrice extracellulaire semble jouer un rôle prépondérant dans la modulation de l'activité biologique de l'ADAMTS-1. Nous souhaitons poursuivre ce travail en étudiant de façon précise les composants de la matrice extracellulaire qui ont une influence sur le clivage de cette enzyme dans les échantillons étudiés. De plus, la

recherche de fragments spécifiques de la protéine de l'ADAMTS-1 dans différents tissus représente un aspect important pour la compréhension complète des fonctions allouées à l'ADAMTS-1.

- Les microARN (miRNA) sont des ARN simple-brin qui, en s'appariant à des ARNm, guident leur dégradation ou la répression de leur traduction en protéine. L'étude de l'expression de gènes codant pour certains miRNA dans des tissus de cancer pulmonaire représente également une approche intéressante.