

RÉPONSE AUX DROGUES DE CHIMIOTHÉRAPIES EN FONCTION DE L'EXPRESSION DU DFF40

Merve Kulbay¹, Bruno Johnson¹, Jacques Bernier¹.

1. Centre INRS-Institut Armand-Frappier, Québec.

Antécédents. Le DFF40, une endonucléase activée par la caspase-3, est responsable de la fragmentation de l'ADN lors de l'apoptose. Plusieurs études ont démontrés que cette enzyme est régulée négativement dans les cellules cancéreuses, empêchant la dégradation et l'élimination de leur matériel génétique. Ce phénomène pourrait donc être à la base de développement de cancers agressifs résistants aux thérapies. Les objectifs de l'étude ont été (1) d'établir les courbes doses-réponses des cellules Jurkat en réponse à des drogues de chimiothérapies, et (2) de démontrer les effets engendrés par celles-ci sur la fragmentation de l'ADN en fonction de l'expression du DFF40. *Méthodes.* Les lignées cellulaires Jurkat n'exprimant pas le DFF40 (DFF40KO) ont été établies à l'aide de CRISPR. Les courbes doses-réponses ont été effectuées avec des doses croissantes (0.01 à 10 μ M) de doxorubicine, vincristine et staurosporine sur 24h. Des cinétiques ont ensuite été effectuées de 4 à 32h. La viabilité cellulaire et le cycle cellulaire ont été analysés par la cytométrie en flux. *Résultats.* Aucune différence significative au niveau de la mortalité cellulaire n'a été trouvée entre les Jurkat de type sauvage (wt) et les DFF40KO. Les Jurkat DFF40KO n'ont pas présenté de fragmentation de l'ADN comparativement aux type wt ($p < 0.05$), traités avec les drogues sur 24h. *Conclusion.* Ces résultats suggèrent que les drogues de chimiothérapies utilisées ne sont pas plus sélectives pour les cellules cancéreuses, où celles-ci auraient une inhibition de la fragmentation de l'ADN. L'approfondissement des connaissances sur les voies de signalisations impliquées dans l'apoptose est donc d'intérêt pour le traitement de futur des cancers.