

CREPT : un allié à l'immunothérapie pour la lutte des cancers du poumon non à petites cellules

► Le cancer du poumon non à petites cellules (NSCLC) constitue la forme la plus fréquente de cancers pulmonaires, représentés principalement par les adénocarcinomes. L'efficacité des traitements actuels sont limités par les mécanismes de résistances, mais la découverte de CREPT (*cell-cycle related and expression elevated protein in tumor*) représente une nouvelle opportunité thérapeutique. CREPT est une protéine qui favorise l'interaction entre CDK9 (une kinase régulant la transcription) et l'ARN pol II, entraînant une transcription accrue des gènes de prolifération cellulaire. La coopération CREPT-CDK9 est ainsi essentielle à la prolifération tumorale sans être influencée par les mutations KRAS (*kirsten rat sarcoma*) /EGFR (*epidermal growth factor receptor*), des oncogènes associés au développement du NSCLC.

Les essais cliniques utilisant des inhibiteurs de CDK9 ont montré que cette kinase constitue une cible thérapeutique prometteuse dans le traitement de la leucémie myéloïde aiguë. Cependant, les inhibiteurs actuellement disponibles présentent un manque de spécificité pour CDK9, ce qui entraîne des effets hors cible et une mauvaise tolérance chez les patients. Une meilleure compréhension des mécanismes moléculaires impliqués dans la régulation de cette voie de signalisation apparaît donc nécessaire afin de développer de nouvelles stratégies thérapeutiques plus ciblées et mieux tolérées. Dans ce contexte, la récente découverte de CREPT apparaît donc comme une cible thérapeutique prometteuse. Les différentes études *in vivo* menées sur des modèles murins génétiquement modifiés atteints de NSCLC démontrent en effet que la déplétion de CREPT entraîne une forte réduction de la croissance tumorale ainsi qu'une diminution de la prolifération cellulaire. À l'inverse, la surexpression de CREPT contribue au développement tumoral d'un modèle d'adénocarcinome pulmonaire [1].

Récemment, une nouvelle approche thérapeutique combinant un inhibiteur de CREPT au pembrolizumab, un anticorps anti-PD-1 ciblant un point de contrôle immunitaire, a été évaluée dans un modèle murin d'adénocarcinome pulmonaire. Les anticorps anti-PD-1 agissent en bloquant un mécanisme utilisé par les cellules tumorales pour inhiber l'activité des lymphocytes T, ce qui permet de restaurer la réponse immunitaire antitumorale. Dans cette étude, les souris traitées par la combinaison thérapeutique ont montré un ralentissement signifi-

catif de la croissance tumorale, une diminution de la dissémination métastatique et une régression tumorale, comparativement aux souris non traitées ou sous monothérapie. L'inhibition de CREPT seul entraînait déjà une réduction de la progression tumorale, mais l'association avec le pembrolizumab amplifiait nettement cet effet, suggérant un potentiel synergique entre ces deux approches thérapeutiques [2].

Pour résumer, CREPT agit comme un amplificateur de l'activité de CDK9, favorisant la transcription de gènes pro-oncogénique. Son inhibition seule semble limiter la progression tumorale mais reste d'efficacité modérée. En revanche, le blocage de CREPT apparaît plus prometteur lorsqu'il est combiné à une immunothérapie par inhibition des points de contrôle immunitaires dans l'adénocarcinome pulmonaire. Cette approche pourrait également présenter un intérêt par rapport à l'inhibition directe de CDK9, dont l'efficacité clinique est limitée par un manque de spécificité et une mauvaise tolérance. ♦

CREPT: An ally of immunotherapy for the fight against non-small-cell lung cancers

LIENS D'INTÉRÊT

Les auteurs déclarent ne pas avoir de lien d'intérêt.

RÉFÉRENCES

1. Mengdi L, Yuting L, Wang J, et al. CREPT promotes LUAD progression by enhancing the CDK9 and RNAPII assembly to promote ERK-driven gene transcription. *Theranostics* 2025 ; 15 : 8337-59.
2. Wang Y, Xu L, Ling L, et al. Unraveling the CDK9/PP2A/ERK network in transcriptional pause release and complement activation in KRAS-mutant cancers. *Adv Sci* 2024 ; 11 : 2404926.
3. Moreno RY, Panina SB, Zhang YJ. RPRD1B's direct interaction with phosphorylated RNA polymerase II regulates polyadenylation of cell-cycle genes and drives cancer progression. *RSC Chem Biol* 2025 ; 22 : 423-37.

Mareva Garguillo, Jeanne Dujardin-Bleuze

Master 1 de Biologie Santé

Université de Reims Champagne-Ardenne

Reims, France

mareva.garguillo@etudiant.univ-reims.fr

jeanne.dujardin-bleuze@etudiant.univ-reims.fr