



ATTENTION: COMMUNIQUÉ SOUS EMBARGO JUSQU'AU 31 MARS, 22:00 GMT

Comment les tumeurs déjouent les attaques thérapeutiques

Des chercheurs de l'Université de Genève dévoilent un mécanisme de résistance du cancer du sein au Tamoxifène, le traitement anti-oestrogènes le plus répandu

Dans près de 70% des cas de cancer du sein, les cellules tumorales dépendent des œstrogènes pour survivre et proliférer. Le traitement le plus couramment employé pour combattre ce type de cancer repose sur des anti-oestrogènes, comme le Tamoxifène. Or, plus de 30% des patientes finissent par développer une résistance aux thérapies anti-hormonales. Comprendre les mécanismes impliqués dans l'apparition des phénomènes de résistance est donc essentiel pour la mise au point de nouveaux médicaments. Les travaux menés par le groupe de Didier Picard, de l'Université de Genève (UNIGE), apportent désormais des éléments clés de réponse. Les chercheurs révèlent que les cellules cancéreuses deviennent réfractaires au traitement par l'activation d'une cascade biochimique spécifique, enclenchée par un messager appelé AMP cyclique. Cette découverte, qui fait l'objet d'une publication dans la revue *Genes & Development* du 1er avril, ouvre une nouvelle voie de recherche thérapeutique.

Le cancer du sein, qui est caractérisé par une prolifération accrue et anarchique des cellules mammaires, constitue l'une des principales causes de mortalité par cancer chez la femme. Lorsque les cellules malignes contiennent des récepteurs aux oestrogènes, ces hormones participent à la progression de la maladie. Les oestrogènes régulent en effet l'expression des gènes nécessaires à la survie et à la prolifération cellulaire par l'intermédiaire de ces récepteurs, présents dans le noyau des cellules atteintes. Les traitements à base d'anti-oestrogènes ont justement pour fonction d'inhiber l'activité du récepteur afin de bloquer la croissance des cellules cancéreuses. Ces thérapies hormonales se concluent toutefois par un échec chez près d'un tiers des patientes.

LE RÔLE CLÉ DU SECOND MESSAGER

Afin de comprendre comment ce phénomène de résistance survient, les chercheurs ont exploré différentes pistes. «Les récepteurs aux oestrogènes, notamment celui appelé ER α , peuvent être activés de manière indirecte par d'autres molécules, explique Didier Picard, professeur à la Faculté des sciences de l'UNIGE. Un des enjeux est précisément de comprendre quels sont les mécanismes impliqués dans l'activation indirecte de ER α dans les cellules tumorales».

L'équipe du scientifique s'est penchée sur une molécule capable de relayer divers types de signaux au cœur des cellules, l'AMP cyclique. Cette dernière, appelée «second messenger», agit en tant qu'intermédiaire pour transmettre des informations entre l'extérieur et l'intérieur de la cellule. Divers facteurs de croissance, neurotransmetteurs ou hormones, incapables de franchir la barrière cellulaire, peuvent ainsi propager leur message dans la cellule en utilisant l'AMP cyclique comme vecteur.

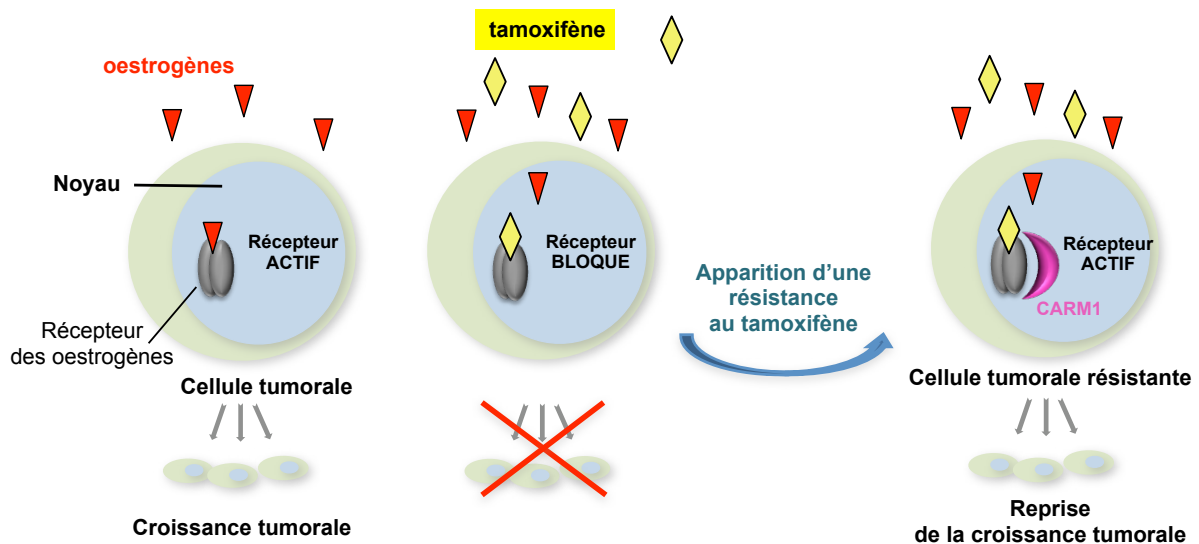
UN NOUVEAU MODE DE RÉGULATION

L'enjeu était de savoir comment l'AMP cyclique activait le récepteur ER α dans les cellules de cancer du sein en l'absence d'œstrogènes. En l'occurrence, le «second messenger» déclenche une cascade de signalisation biochimique spécifique, dans laquelle intervient une protéine appelée CARM1. Cette protéine se lie ensuite au récepteur ER α , ce qui provoque l'activation de ce dernier. «L'interaction avec CARM1 s'effectue au niveau d'une région du récepteur proche de celle qui se lie normalement aux œstrogènes. Ce mode de régulation était, jusqu'alors, totalement inconnu», précise Sophie Carascossa, premier auteur de la publication.

L'étude révèle en outre que cette voie de signalisation est stimulée de façon constitutive dans les cellules de cancer du sein résistantes au Tamoxifène. En d'autres termes, cette cascade biochimique échappe à tout contrôle dans ces cellules.

Bien que les mécanismes moléculaires mis en jeu dans ces phénomènes de résistance soient probablement multiples, l'interaction entre la protéine CARM1 et le récepteur ER α pourrait constituer à terme une cible thérapeutique prometteuse. Les chercheurs genevois tentent désormais de trouver une faille dans la relation étroite existant entre les deux molécules afin de bloquer leur interaction. ■

Comment les cellules tumorales deviennent résistantes au Tamoxifène



CONTACTS

Pour de plus amples informations, n'hésitez pas à contacter
Didier Picard au tél. 022 379 68 13 ou par email à didier.picard@unige.ch

UNIVERSITÉ DE GENÈVE | PRESSE INFORMATION PUBLICATIONS

24 rue du Général-Dufour - CH-1211 Genève 4 - Tél. 022 379 77 17 - Fax 022 379 77 29
presse@unige.ch, www.unige.ch/presse