



ATTENTION: sous embargo jusqu'au 20 juin 2016, 19h (heure locale)

Comprendre la résistance aux traitements du cancer du sein

Des chercheurs de l'UNIGE dévoilent un mécanisme de résistance au Tamoxifène, un traitement anti-oestrogènes

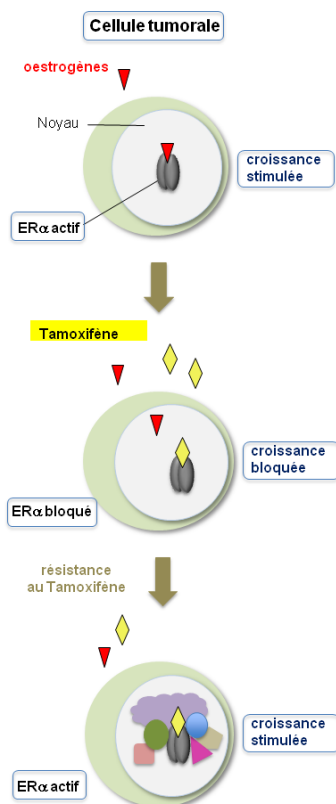
Les oestrogènes sont responsables de la survie et de la prolifération des cellules tumorales chez 70% des personnes souffrant d'un cancer du sein. Le Tamoxifène, un anti-oestrogènes, constitue le traitement phare contre ce type de cancer. Près d'un tiers des patientes développent toutefois une résistance à ce type de thérapie après quelques années. Dans une étude publiée dans la revue *Nucleic Acids Research*, des biologistes de l'Université de Genève (UNIGE) dévoilent comment les cellules tumorales deviennent réfractaires au traitement. En effet, ils sont parvenus à identifier huit facteurs impliqués dans le processus de résistance au médicament. Les chercheurs proposent par ailleurs des pistes précises à suivre pour la mise au point de nouvelles thérapies.

Des protéines, appelées récepteurs, se lient aux oestrogènes et régulent l'expression des gènes nécessaires à la survie et à la prolifération de certaines cellules mammaires. Lorsque des cellules tumorales mammaires sont pourvues de récepteurs aux oestrogènes de type α (ER α), soit dans 70% des cas, ces récepteurs constituent un moteur de croissance cancéreuse. Les traitements à base d'anti-oestrogènes, tels que le Tamoxifène, ont justement pour fonction d'inhiber l'activité de ER α afin de réduire la prolifération des cellules cancéreuses. Ces thérapies hormonales se concluent toutefois par un échec chez plus d'un tiers des patientes, les cellules devenant progressivement réfractaires au traitement.

Pas moins de huit facteurs en jeu

Didier Picard, professeur au Département de biologie cellulaire de la Faculté des sciences de l'UNIGE, étudie le fonctionnement d'ER α et son implication dans la résistance au Tamoxifène. «Par le passé, nous avons montré qu'ER α pouvait être activé de manière indirecte, en l'absence d'oestrogène, par une cascade de signalisation biochimique précise, dans laquelle intervient une protéine appelée CARM1». Toutefois, la liaison de cette protéine à ER α était, à elle seule, insuffisante pour activer le récepteur. Les biologistes ont alors cherché les autres facteurs cellulaires impliqués et ont découvert sept molécules supplémentaires.

«Plusieurs enzymes, dont un appelé LSD1, entrent en jeu pour permettre l'accès du récepteur aux gènes nécessaires à la



Un complexe de facteurs (symbolisé par 6 formes et couleurs différentes) assemblés autour du récepteur aux oestrogènes ER α est impliqué dans l'apparition de la résistance au Tamoxifène. © UNIGE

croissance de la cellule. Divers complexes protéiques et cofacteurs sont également à l'œuvre pour activer ER α ou réguler ces gènes», explique Marcela Bennesch, première auteure de l'étude. Jusqu'alors, aucun de ces éléments n'avait été rapporté comme exerçant une telle fonction. Il en va de même pour la protéine chaperon Hsp90, qui, en plus de ses rôles habituels d'assistance à d'autres protéines, participe à l'assemblage des facteurs impliqués dans le mécanisme de résistance au Tamoxifène. «La découverte d'un éventail de facteurs aux fonctions inattendues nous a incité à les tester comme cibles thérapeutiques potentielles», précise la chercheuse.

Implications pour le traitement antitumoral

Les biologistes ont testé *in vitro* différents composés sur des cellules cancéreuses mammaires devenues réfractaires au Tamoxifène. «Les inhibiteurs de LSD1, de Hsp90 ou de HDAC, un des autres facteurs découverts au cours de cette étude, freinent la prolifération des cellules cancéreuses. De plus, ils rendent les cellules malignes à nouveau sensibles au Tamoxifène», détaille Didier Picard.

La forme médicamenteuse de ces composés est actuellement employée dans différents essais cliniques chez l'humain. «L'inhibiteur de LSD1, utilisé contre certaines formes de leucémies et de cancers du poumon, et celui d'Hsp90 pourraient être sérieusement envisagés contre le cancer du sein», note Marcela Bennesch. Quant au traitement bloquant HDAC, il fait l'objet de tests cliniques en cours portant sur ce genre de tumeur. Les derniers résultats des chercheurs de l'UNIGE viennent de fournir l'explication du mode d'action de cet inhibiteur. «Avec ces travaux de recherche fondamentale en biologie moléculaire, nous avons inopinément ouvert la voie à de nouvelles pistes thérapeutiques», conclut Didier Picard.

contact

Didier Picard

022 379 68 13

didier.picard@unige.ch

UNIVERSITÉ DE GENÈVE
Service de communication

24 rue du Général-Dufour
CH-1211 Genève 4

Tél. 022 379 77 17

media@unige.ch

www.unige.ch