UNIVERSITÉ DE GENÈVE

COMMUNIQUÉ DE PRESSE

Genève | 28 novembre 2022

Localiser les mutations des gènes BRCA pour mieux traiter le cancer de l'ovaire

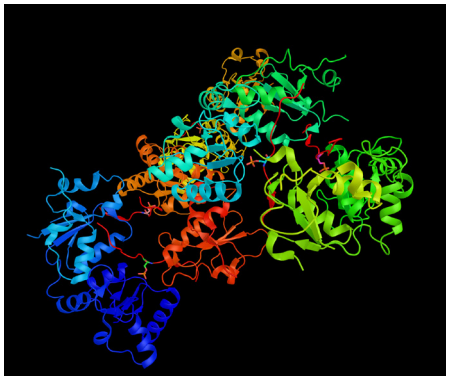
Une équipe internationale met en évidence l'importance de la localisation des mutations des gènes BRCA dans le traitement du cancer de l'ovaire.

Hôpitaux Universitaires Genève

CENTRE DE LUTTE CONTRE LE CANCER LEON BERARD

GINECO

institut Curie



© istock

Représentation en 3D de la structure du gène BRCA1.

Illustrations haute définition

Les mutations des gènes BRCA1 et BRCA2, héréditaires chez 1 personne sur 400 et 1 personne sur 800 respectivement, augmentent significativement le risque de certains cancers: ovaire, sein, pancréas ou encore prostate. En 2016, une nouvelle classe de médicaments, les inhibiteurs de PARP, s'est avérée extrêmement efficace contre les tumeurs liées à une mutation BRCA. Cependant, près de la moitié des femmes souffrant d'un cancer de l'ovaire voient la maladie récidiver dans les 5 ans. Une équipe internationale menée par l'Université de Genève (UNIGE), les Hôpitaux universitaire de Genève (HUG), le Centre Léon Bérard, centre de lutte contre le cancer de Lyon, l'institut Curie, le groupe collaboratif français ARCAGY-GINECO et le consortium européen ENGOT, a examiné les données génétiques de 233 patientes. Ceci dans le cadre de l'essai clinique de phase III préalable à la mise sur le marché du olaparib, un inhibiteur de PARP, ajouté au bevacizumab, un médicament déjà utilisé contre le cancer de l'ovaire. Les chercheurs/euses ont découvert que le succès des inhibiteurs de PARP dépend de la localisation précise de la mutation sur le gène. Ces résultats, à lire dans la revue *Annals of Oncology*, démontrent qu'une médecine de très haute précision est possible dans le domaine de l'oncologie.

Les gènes BRCA1 et BRCA2 codent pour des protéines impliquées dans la réparation des cassures double-brin d'ADN - une lésion particulièrement sévère de l'ADN - et jouent ainsi un rôle essentiel dans le maintien de la stabilité génomique des cellules. Lorsqu'ils sont mutés, les cellules sont moins capables de réparer l'ADN endommagé, un phénomène favorisant l'apparition de cancers.

«Les cancers qui en résultent sont particulièrement agressifs», note la Dre Intidhar Labidi-Galy, chercheuse au Département de médecine et au Centre de recherche translationnelle en onco-hématologie de la Faculté de médecine, médecin-adjointe agrégée dans le service d'oncologie des HUG, et auteure de correspondance de cette étude. «Le cancer de l'ovaire, souvent de très mauvais pronostic, est l'un des cancers les plus fréquents chez les femmes porteuses de mutation de l'un de ces deux gènes.»

La récente mise sur le marché d'inhibiteurs des protéines PARP — et notamment l'olaparib — constitue une avancée thérapeutique majeure. Pour la première fois, un traitement entraînant un gain de survie global important était proposé. «Mais si de précédentes études montraient la très grande efficacité des inhibiteurs de PARP dans les cancers BRCA1 et BRCA2, près de la moitié des patientes voyaient leur cancer récidiver. Pourquoi? C'est ce que nous avons voulu décrypter ici», ajoute-t-elle.

Des médicaments inégalement efficaces

L'équipe de recherche a effectué une analyse détaillée des mutations des gènes BRCA1 et BRCA2 chez 233 patientes faisaient partie de l'étude clinique de phase III PAOLA-1, préalable à la mise sur le marché de l'olaparib, testé en association avec un autre médicament déjà utilisé dans le traitement des cancers de l'ovaire, l'anti-angiogénique bevacizumab. Souffrant d'un cancer de l'ovaire de stade avancé, ces patientes étaient toutes porteuses d'une mutation du gène BRCA1 (159 patientes) ou du gène BRCA2 (74 patientes).

«Nous avons décidé d'augmenter la précision de nos analyses en détaillant les mutations en cause, et surtout ce qui différenciait celles sensibles au médicament, et celles qui l'étaient moins», explique Isabelle Ray-Coquard, professeure en oncologie au Centre Léon Bérard, centre de lutte contre le cancer, et à l'Université Claude-Bernard de Lyon, qui a supervisé ces travaux. Et la différence provient de la localisation de la mutation sur le gène: si la mutation est localisée dans un domaine de liaison à l'ADN, le médicament est beaucoup plus efficace. Les domaines de liaison à l'ADN sont des motifs protéiques particuliers capables de se lier à l'ADN, impliqués dans la régulation de l'expression des gènes.

«Les inhibiteurs de PARP visent à créer une accumulation de cassures d'ADN dans les cellules mutées, pour entraîner leur mort rapide avant qu'elles ne puissent créer des tumeurs malignes», détaille le Dr Manuel Rodrigues, médecin praticien hospitalier à l'institut Curie et co-premier auteur de l'article. «Il semblerait ainsi que les mutations dans le domaine de liaison à l'ADN accélèrent ce processus et augmentent significativement l'efficacité du médicament; cela est plus hétérogène lorsque la mutation concerne d'autres parties fonctionnelles du gène».

Une étude académique internationale

Ces résultats mettent en lumière la nécessité d'une médecine de très haute précision dans le domaine de l'oncologie. «Il est indéniable que cette classe de médicament est extrêmement efficace chez une bonne partie des patientes — certaines semblent totalement guéries, alors qu'il y a quelques années elles auraient été condamnées, et 90% des personnes présentant une mutation sur un domaine de liaison à l'ADN du gène BRCA1 n'ont pas rechuté au moment de l'analyse. Mais il est important de comprendre le mécanisme d'action précis des médicaments et d'affiner les traitements en fonction du profil génétique des patientes et des tumeurs. Ici, la localisation de la mutation s'avère être le point clé», résume Isabelle Ray-Coquard.

Cette étude académique internationale constitue une première de ce type et s'inscrit dans une approche de l'oncologie de précision, où le décryptage du génome des malades et des tumeurs est essentiel. Ce dernier permet de mieux cibler les cellules malades en développant des inhibiteurs spécifiques, qui contribueront aussi à limiter les effets secondaires.

contact

Intidhar Labidi-Galy
Responsable de groupe
Département de médecine &
Centre de recherche translationnelle en onco-hématologie
Faculté de médecine UNIGE

Médecin-adjointe agrégée
Service d'oncologie HUG

Intidhar.Labidi-Galy@hcuge.ch
+41 22 379 56 40

Isabelle Ray-Coquard
Professeure en oncologie
Département de médecine
Centre Léon Bérard
Université Claude Bernard-Lyon 1

Présidente
Groupe ARCAGY-GINECO
Paris France

isabelle.ray-coquard@lyon.unicancer.fr
+33 478 78 28 88

DOI: 10.1016/j.annonc.2022.11.003

UNIVERSITÉ DE GENÈVE
Service de communication
24 rue du Général-Dufour
CH-1211 Genève 4

Tél. +41 22 379 77 17

media@unige.ch
www.unige.ch