



Dépasser la résistance au traitement du cancer du colon

Une équipe de l'UNIGE a trouvé une alternative pour les patient-es ayant développé une résistance aux traitements par chimiothérapies.

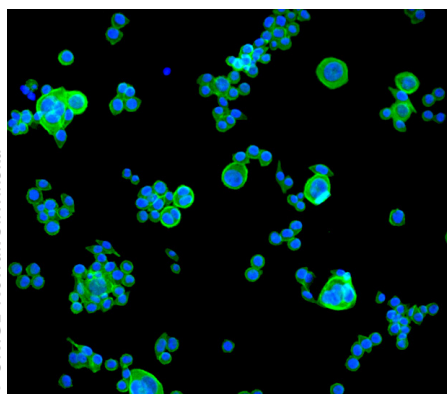
Le cancer colorectal figure parmi les cancers les plus fréquents. Son traitement repose essentiellement sur la chimiothérapie. Cependant, celle-ci induit au fil du temps une résistance chez la majorité des patient-es, qui finissent par être insensibles aux médicaments. Le taux de survie à cinq ans demeure par conséquent encore faible pour les personnes atteintes. Après être parvenue à reproduire cette résistance en laboratoire, une équipe de l'Université de Genève (UNIGE) a trouvé le moyen de la dépasser. Elle s'est appuyée sur une combinaison optimisée de médicaments appartenant à la classe des inhibiteurs de tyrosine kinase. Ceux-ci empruntent d'autres chemins que ceux utilisés par la chimiothérapie pour attaquer les cellules cancéreuses. Ces résultats, à découvrir dans la revue *Cancers*, ouvrent de nouvelles pistes pour venir à bout de la résistance aux traitements et pour développer de nouvelles thérapies plus ciblées que la chimiothérapie.

Le cancer colorectal est le troisième cancer le plus diagnostiqué dans le monde et le second en termes de mortalité, après celui du poumon. Il se développe le plus souvent dès l'âge de 50 ans dans la partie terminale du colon. Il résulte d'une altération de l'ADN de certaines cellules présentes dans cet organe. Celles-ci deviennent cancéreuses et prolifèrent de manière anarchique, jusqu'à former une tumeur dite primaire. Comme dans de nombreux cancers, ces cellules peuvent migrer vers d'autres parties de l'organisme et former des tumeurs secondaires. On parle alors de cancer métastatique.

Si le facteur génétique joue un rôle dans l'apparition de la maladie, la présence de pathologies intestinales inflammatoires (comme la maladie de Crohn, par exemple) et certaines habitudes alimentaires (alcool, viande rouge) sont également des facteurs de risque. En cas de tumeur primaire, le traitement repose sur une chirurgie et une chimiothérapie. En cas de tumeurs secondaires, il s'appuie sur une combinaison de chimiothérapies. Non ciblés et agressifs, ces traitements provoquent d'importants effets secondaires. Ils entraînent également une résistance progressive aux traitements chez une majorité des patient-es.

Le phénomène reproduit en laboratoire

Une équipe de l'UNIGE dirigée par Patrycja Nowak-Sliwinska, professeure associée à la Section des sciences pharmaceutiques de la Faculté des sciences de l'UNIGE, est parvenue à étudier précisément ce phénomène de résistance au sein de cellules cancéreuses. Elle a également découvert un moyen de le surmonter en utilisant



Cellules de cancer colorectal après traitement par chimiothérapie FOLFOXIRI pendant 34 semaines. Fibres cellulaires (en vert) et noyaux (en bleu).

Illustrations haute définition

contact

Patrycja Nowak-Sliwinska

Professeure associée
Section des sciences
pharmaceutiques
Faculté des sciences
+41 22 379 33 52
Patrycja.Nowak-Sliwinska@unige.ch

George M. Ramzy

Doctorant
Section des sciences
pharmaceutiques
Faculté des sciences
+41 22 379 49 73
George.Ramzy@unige.ch

DOI: 10.3390/cancers14194812

une combinaison d'inhibiteurs de tyrosine kinase. Les tyrosine kinases permettent le transport d'un groupement phosphate vers une protéine clé pour la division et la croissance cellulaire. Grâce un mélange spécifique de molécules inhibitrices, ces enzymes se retrouvent «bloquées» et ce transport est interrompu. La prolifération des cellules tumorales est alors stoppée ou freinée.

Pour faire cette découverte, l'équipe de l'UNIGE a utilisé des lignées de cellules cancéreuses provenant de différent-es patient-es. Après avoir laissé ces cellules proliférer en laboratoire, les chercheurs/euses les ont exposées chroniquement au FOLFOXIRI, la combinaison chimiothérapique la plus courante pour traiter le cancer colorectal. «Après 34 à 50 semaines d'exposition, nous sommes parvenus à obtenir in vitro ce phénomène de chimiorésistance acquise, tel que nous l'observons en situation clinique», explique Patrycja Nowak-Sliwinska, dernière auteure de l'étude.

Emprunter un chemin alternatif

Les scientifiques ont alors noté que les cellules devenues résistantes présentaient une désensibilisation de la membrane plasmique, c'est-à-dire de leur enveloppe, devenue moins perméable aux molécules provenant des produits chimiothérapiques. Elles ne pénètrent donc pas ou plus suffisamment à l'intérieur de ces cellules. Toujours au sein de cette membrane, les chercheurs/euses ont observé une dérégulation de certains gènes responsables des réseaux de circulation des lipides, qu'il s'agit encore d'étudier.

«Nous avons alors exposé les cellules résistantes à une combinaison d'inhibiteurs de tyrosine kinase préalablement optimisés dans notre laboratoire. Nous avons remarqué qu'ils permettaient de dépasser cette résistance en empruntant une autre voie de signalisation que celle utilisée par les molécules de la chimiothérapie à l'intérieur de la cellule», indique George M. Ramzy, doctorant à la Section des sciences pharmaceutiques de la Faculté des sciences de l'UNIGE et premier auteur de l'étude.

L'équipe de recherche est ainsi parvenue à bloquer jusqu'à 82% de l'activité métabolique de ces cellules - c'est-à-dire de leur apport énergétique - et donc à les affaiblir considérablement. Cette découverte ouvre de nouvelles pistes pour dépasser le phénomène de résistance dans le cancer colorectal, responsable du faible taux de survie à cinq ans des patient-es. «En plus de dépasser la résistance, ce traitement présente l'avantage d'agir de manière ciblée. Son action porte spécifiquement sur les cellules tumorales ce qui n'est pas le cas des chimiothérapies, qui agissent de manière agressive sur un spectre plus large de cellules», conclut Patrycja Nowak-Sliwinska.

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