



ATTENTION: sous embargo jusqu'au 20 mars 2024, 17h, heure suisse

Réduire les effets secondaires du traitement du cancer du sein et de l'ovaire

En montrant comment un type d'anticancéreux tue les cellules malignes et endommage les cellules saines, une équipe de l'UNIGE ouvre la voie à l'amélioration des traitements.

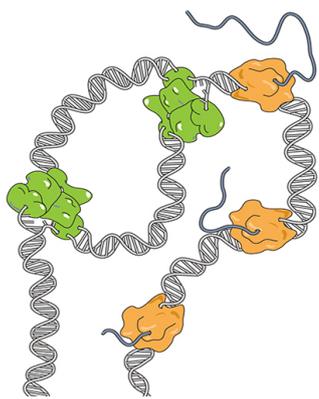
Certains traitements anticancéreux ne ciblent pas uniquement les cellules tumorales, mais aussi les cellules saines. Si leurs effets sur ces dernières sont trop importants, leur utilisation peut devenir limitante. Une équipe de l'Université de Genève (UNIGE), en collaboration avec la société bâloise FoRx Therapeutics, a identifié le mécanisme d'action des inhibiteurs de PARP, utilisés notamment dans le cas du cancer du sein et de l'ovaire chez les patientes porteuses de la mutation des gènes BRCA. Ces inhibiteurs bloquent deux activités spécifiques des protéines PARP. Bloquer l'une d'entre elles permet de conserver l'effet toxique sur les cellules cancéreuses tout en préservant les cellules saines. Ces travaux, à lire dans la revue *Nature*, participeront à améliorer l'efficacité de ces traitements.

En dépit du millier de lésions qui endommagent notre ADN chaque jour, le génome de nos cellules est particulièrement stable grâce à un système de réparation très efficace. Parmi les gènes codant pour les protéines de réparation figurent BRCA1 et BRCA2 (pour *BR*east *C*ancer 1 et 2), qui interviennent notamment lors des cassures de la double hélice d'ADN. La présence de mutations dans ces gènes (chez environ 2 femmes sur 1000) peut aboutir à la non-réparation de l'ADN lésé et augmente très fortement le risque de développer un cancer du sein ou de l'ovaire (ou de la prostate chez l'homme).

Des cellules non cancéreuses tuées par les traitements

Depuis environ 15 ans, des inhibiteurs de PARP sont utilisés pour traiter ce type de cancers. Les protéines PARP sont capables de détecter les cassures ou les structures anormales de la double hélice d'ADN. Les PARP se collent alors temporairement à l'ADN, le temps de synthétiser une chaîne de sucres qui agit comme un signal d'alarme pour recruter les protéines impliquées dans la réparation de l'ADN. Les traitements à base d'inhibiteurs de PARP bloquent les activités et piègent la protéine PARP sur l'ADN. Il n'y a alors plus de signal d'alarme pour déclencher la réparation de l'ADN.

Ce traitement s'avère toxique pour les cellules à croissance rapide, telles que les cellules cancéreuses, qui génèrent trop de mutations sans avoir le temps de les réparer, et sont ainsi vouées à mourir. Mais notre organisme abrite aussi des cellules saines à croissance rapide. C'est le cas par exemple des cellules hématopoïétiques - à l'origine des globules rouges et blancs - qui, en victimes collatérales, sont également détruites massivement lors de traitements anti-PARP.



Collisions entre les mécanismes de réplication et de transcription sur l'ADN. Ces collisions sont empêchées par l'enzyme PARP1, dont l'inhibition est exploitée pour le traitement de certains cancers du sein et de l'ovaire.

Les mécanismes par lesquels les anti-PARP tuent les cellules (cancéreuses ou non) sont encore mal compris. Le laboratoire de Thanos Halazonetis, professeur ordinaire au Département de biologie moléculaire et cellulaire de la Faculté des sciences de l'UNIGE, en collaboration avec la société FoRx Therapeutics, a disséqué les mécanismes d'action des inhibiteurs de PARP. Les scientifiques ont utilisé deux classes d'inhibiteurs de PARP qui bloquent de façon identique l'activité enzymatique de PARP - à savoir la synthèse de la chaîne de sucres qui sert de signal d'alarme - mais qui ne piègent pas PARP sur l'ADN avec la même intensité. L'équipe a observé que ces deux inhibiteurs tuent avec la même efficacité les cellules cancéreuses, mais que l'inhibiteur qui lie PARP faiblement à l'ADN est beaucoup moins toxique pour les cellules saines.

contact

Thanos Halazonetis (EN)

Professeur ordinaire
Département de biologie
moléculaire et cellulaire
Faculté des sciences
UNIGE
+41 22 379 61 94
Thanos.Halazonetis@unige.ch

Michalis Petropoulos

Post-doctorant
Département de biologie
moléculaire et cellulaire
Faculté des sciences
UNIGE
+41 22 379 34 96
Michalis.Petropoulos@unige.ch

DOI: [10.1038/s41586-024-07217-2](https://doi.org/10.1038/s41586-024-07217-2)

Un signal d'alarme pour éviter les collisions sur les brins d'ADN

«Nous avons découvert que PARP n'agit pas seulement comme un signal d'alarme pour recruter les protéines réparatrices de l'ADN. Il intervient également lorsque des structures anormales de l'ADN se forment à la suite de collisions entre différentes «machineries» qui lisent ou copient la même portion d'ADN», explique Michalis Petropoulos, post-doctorant au Département de biologie moléculaire et cellulaire de la Faculté des sciences de l'UNIGE, et premier auteur de l'étude.

Lors de l'utilisation d'un traitement anti-PARP, ce signal d'alerte pour prévenir les collisions n'est pas déclenché. Ces collisions entre les «machineries» entraînent une augmentation des lésions de l'ADN, qui ne peuvent pas être réparées dans les cellules cancéreuses, car elles sont dépourvues des protéines de réparation BRCA. La deuxième activité des traitements anti-PARP, qui se traduit par le piégeage des PARP sur l'ADN, entraîne également des lésions de l'ADN qui doivent être réparées par les cellules. Mais cette réparation n'est pas assurée par les protéines de réparation BRCA et, par conséquent, les cellules normales et cancéreuses sont tuées.

«Nous avons donc découvert que l'inhibition de l'activité enzymatique suffit à tuer les cellules cancéreuses, tandis que le piégeage - lorsque PARP est lié fortement à l'ADN - tue également les cellules normales et s'avère donc responsable de la toxicité de ces médicaments», résume Thanos Halazonetis, qui a dirigé l'étude. «Ces connaissances permettront de développer des inhibiteurs de PARP plus sûrs qui inhibent l'activité enzymatique de PARP sans la piéger sur l'ADN».

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