



UNIVERSITÉ
DE GENÈVE

COMMUNIQUÉ DE PRESSE

Genève | 16 décembre 2014

ATTENTION: sous embargo jusqu'au 18 décembre, 18h, heure locale

UNE MODIFICA- TION ALIMENTAIRE POUR DÉCELER LES VULNÉRABILITÉS DU CANCER

Le stress cellulaire, provoqué par un changement de régime, peut aider à freiner la croissance d'une tumeur

Plusieurs études récentes montrent qu'un régime hypocalorique réduit le nombre de cancers, tandis qu'une alimentation riche en calories entraîne obésité et diabète, deux facteurs qui augmentent le risque de développer un cancer. Mais la biologie des tumeurs renferme encore quelques secrets. Dans une étude publiée dans *Cell Metabolism*, des chercheurs de la Faculté de médecine de l'Université de Genève (UNIGE) montrent les bienfaits inattendus d'un changement d'alimentation sur certains types de cancer du poumon et en ont décrypté le mécanisme moléculaire sous-jacent. Ils ont également observé que cette vulnérabilité du cancer pouvait être exploitée pour développer des traitements ciblés, dont les effets secondaires seraient limités.

Contrairement aux tumeurs causées par d'autres oncogènes, les tumeurs générées par le gène KRAS - une mutation oncogénique fréquente dans les cancers du poumon, du pancréas et du colon - sont connues pour leur sensibilité aux régimes hypocaloriques. Si l'effet de la restriction calorique sur ces tumeurs fait l'objet de nombreuses études, le professeur Roberto Coppari et son équipe du Département de physiologie cellulaire et métabolisme de la Faculté de médecine de l'UNIGE, en collaboration avec l'Ecole médicale du sud-ouest de l'Université du Texas et l'Université d'Ancône, ont décidé de se pencher sur les effets engendrés par un changement d'alimentation, passant d'un régime hypocalorique à un régime hypercalorique. Étonnamment, ils ont découvert qu'une alimentation riche en calories pouvait avoir une action anti-tumorale puissante, si le changement de régime alimentaire a lieu avant l'apparition de la tumeur. À l'inverse, si une alimentation riche en calories est adoptée après l'arrivée du cancer, elle favorise alors la croissance de la tumeur et aggrave le pronostic. C'est donc le moment auquel s'opère le changement d'alimentation qui est crucial. L'effet inhibiteur ou stimulant n'est donc pas dû à l'alimentation en elle-même, mais aux changements métaboliques qui en découlent. « Ne nous méprenons pas ; notre étude ne montre pas qu'une alimentation hypercalorique peut protéger les gens contre le cancer du poumon. Mais l'impact d'une alimentation riche en calories nous a permis de découvrir un mécanisme moléculaire très spécifique, qui pourrait ouvrir la voie à de nouvelles approches thérapeutiques », souligne Giorgio Ramadori, le premier co-auteur de l'étude avec Georgia Konstantinidou.

Une question de seuils

Dans des cellules qui fonctionnent normalement, un type particulier de molécules, la « protéine chaperon », permet aux autres protéines de se replier et de fonctionner correctement. Ainsi, en cas de surcharge en protéines, l'expression des chaperons augmente pour réduire les risques de dysfonctionnement protéique. En effet, dans le réticulum endoplasmique (la partie des cellules qui permet aux protéines d'être triées correctement), l'accumulation de protéines entraîne un stress spécifique (stress RE), qui augmente l'expression des chaperons. Cependant, il existe un seuil au-delà duquel ce stress devient trop important pour que les cellules survivent. Dans les tu-

meurs, le seuil de stress RE est différent et, dans certains cas, il serait même plus élevé, ce qui expliquerait le fait que les cellules tumorales ne meurent pas et prolifèrent de façon anormale.

Dans cette étude, les scientifiques ont découvert qu'un changement d'alimentation peut amplifier le stress RE. Si le seuil de stress RE est atteint avant l'apparition de la tumeur, les cellules malades sont incapables d'y faire face et la progression de la tumeur est freinée. Mais si ce changement a lieu après l'arrivée du cancer, les cellules tumorales auront déjà surmonté une bonne partie du stress RE et le stress supplémentaire leur profitera en favorisant alors le phénomène de prolifération.

Vers un traitement anticancéreux aux effets secondaires limités

Bien souvent, les traitements contre le cancer tuent indifféremment les cellules malades et les cellules saines. Réduire les effets secondaires améliorerait de manière décisive la prise en charge des patients. Grâce à l'analyse du transcriptome (ensemble des ARN) des tumeurs du poumon des sujets étudiés, les scientifiques ont identifié une protéine chaperon particulière, FKBP10, dont l'expression a été considérablement réduite suite à l'adoption d'une alimentation hypercalorique. FKBP10 était exprimée dans les cellules cancéreuses du poumon humain, mais pas dans les cellules saines. Assez curieusement, chez les souris et très probablement chez les êtres humains, cette même protéine est généralement exprimée au cours du développement embryonnaire et dans les premiers temps de la vie, mais pas à l'âge adulte. Lorsque l'embryon se développe, il génère un important stress RE qui est, en partie, surmonté par ces chaperons. Après la phase de développement, le stress RE diminue considérablement. Ainsi, plusieurs molécules chaperons, y compris FKBP10, ne sont plus nécessaires et ne sont plus exprimées. Les tumeurs, au contraire, réactivent l'expression de la protéine FKBP10, probablement pour surmonter leur stress RE. Un inhibiteur de FKBP10 agirait par conséquent comme un agent thérapeutique capable de freiner de façon ciblée la prolifération des cellules cancéreuses tout en épargnant les cellules saines du poumon.

« Jusqu'ici, FKBP10 n'était pas considérée comme une protéine importante pour les cellules cancéreuses. Mais nos recherches montrent que l'inhibition de FKBP10 devrait limiter la croissance du cancer. Ainsi, si nous parvenions à identifier le bon inhibiteur, nous pourrions développer de nouvelles thérapies capables de freiner la prolifération des cellules cancéreuses sans pour autant nuire aux cellules saines. Les effets secondaires devraient être minimes, car cette protéine se s'exprime pas dans les tissus sains, du moins à l'âge adulte », conclut Roberto Coppari, qui estime que, si les données pré-cliniques satisfont ses attentes, des essais cliniques pourraient voir le jour dans quelques années.

contact

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

Roberto Coppari
022 379 55 39
roberto.coppari@unige.ch

Giorgio Ramadori
022 379 52 17
giorgio.ramadori@unige.ch