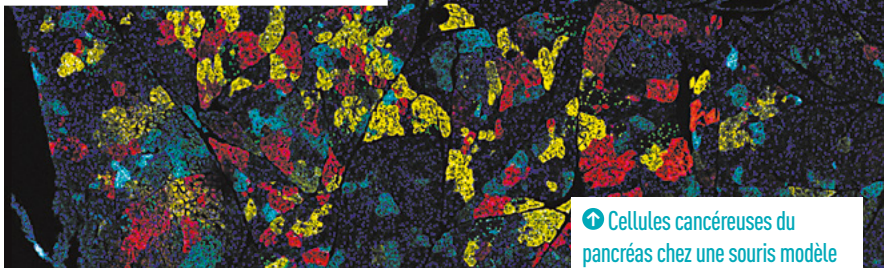


# CANCER DU PANCRÉAS

## Un antipsychotique à l'assaut des tumeurs



Cellules cancéreuses du pancréas chez une souris modèle

© National Cancer Institute/Abramson Cancer Center Univ. Pennsylvania

**Le cancer du pancréas est connu pour être particulièrement agressif. Or, aucun traitement n'est actuellement capable de supprimer efficacement les cellules tumorales. La découverte d'un nouveau candidat-médicament pourrait néanmoins changer la donne.**

**Dans cinq ans, les patients atteints de cancer du pancréas pourraient bénéficier d'un traitement dont l'efficacité est impressionnante.** Des chercheurs du centre de recherche en cancérologie de Marseille, en collaboration avec des équipes chinoise, italienne et espagnoles, sont parvenus à synthétiser une molécule qui détruit les tumeurs du pancréas. Un défi que les traitements actuels n'avaient pas su relever. Il faut dire que ce cancer est réputé très agressif : la survie à 5 ans est inférieure à 10 %.

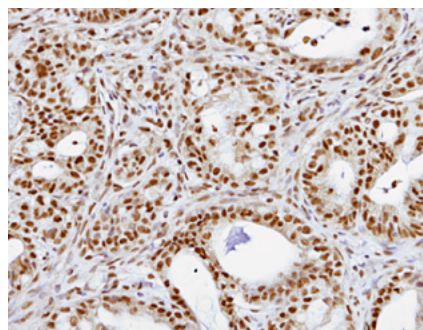
Pour mettre au point ce nouveau traitement, les scientifiques ont d'abord dû identifier leur cible. La protéine nucléaire NUPR1 est ainsi un candidat idéal, comme l'ont montré des travaux antérieurs, menés par la même équipe Inserm. En effet, elle est présente dans le noyau de l'ensemble des cellules tumorales du

pancréas, mais pas dans les cellules saines. Et pour cause : elle est exprimée uniquement en situation de stress. « La tumeur est un environnement hostile pour les cellules : elles souffrent par manque d'oxygène, d'apport en nutriments... », explique **Juan Iovanna**, qui travaille sur NUPR1 depuis 20 ans et a dirigé ces recherches.

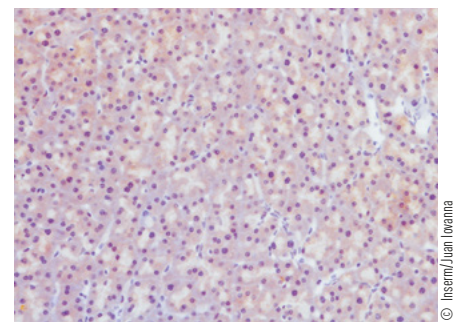
Un cocktail de 1 200 molécules actives déjà sur le marché a été testé. Parmi elles, une quinzaine sont parvenues à se fixer à NUPR1, dont la trifluoperazine (TFP). Problème : cette dernière est un antipsychotique. « Les tests ont révélé des effets secondaires : les tumeurs diminuaient, mais les souris traitées dormaient ! raconte

le chercheur. Il a donc fallu modifier sa structure afin d'améliorer son affinité pour NUPR1 et diminuer les effets secondaires. » À cette fin, les chercheurs ont renforcé les liaisons entre la protéine et la molécule active. Cinq nouvelles molécules ont ainsi été synthétisées. Pour les tester, ils ont greffé des tumeurs humaines à des souris. « Nous disposons d'une banque d'environ 150 tumeurs différentes, précise Juan Iovanna. Celles du cancer du pancréas sont en effet très hétérogènes. Afin de vérifier que le traitement était efficace sur toutes, nous avons greffé plusieurs tumeurs très différentes. » Lors de ces expériences, une des molécules évaluées, ZZW-115, s'est avérée incroyablement efficace. Contrairement à de nombreux traitements qui se contentent de stopper la croissance tumorale, elle les détruisait entièrement. « Nous avons traité les souris quand les tumeurs atteignaient 400 mm<sup>3</sup>. Au bout de 15 jours, elles avaient complètement disparu. En outre, en synthétisant ZZW-115, nous avons, par hasard, complètement éliminé les effets secondaires de la trifluoperazine », se félicite le scientifique.

Devant un tel succès, l'équipe a déposé un brevet pour ce candidat-médicament, avec le concours d'Inserm Transfert, la filiale privée de l'Inserm spécialisée dans le transfert de technologies en sciences de la vie. La société PanCa Therapeutics a été créée afin de mener des études de toxicité. Les essais cliniques suivront. Les phases 1 et 2 se dérouleront à l'Institut Paoli-Calmettes à Marseille, labélisé centre de lutte contre le cancer, tandis que la phase 3, qui inclura les premiers patients d'ici 5 ans, sera sans doute confiée à un important laboratoire pharmaceutique. **Bruno Scala**



Expression de la protéine NUPR1 dans le tissu pancréatique humain. L'analyse par immunohistochimie démontre qu'elle est exprimée exclusivement dans les noyaux (points marron) des adénocarcinomes (à gauche) alors que le tissu sain (à droite) est négatif.



© Inserm/Juan Iovanna

**Juan Iovanna** : unité 1068 Inserm/CNRS/Centre de lutte contre le cancer, Aix-Marseille Université

P. Santofimia-Castaño et al. *J Clin Invest.*, 28 mars 2019 ; doi : 10.1172/JCI127223