

CANCER

Les tumeurs
poussées au suicide

Grâce à une nouvelle classe de molécules pharmacologiques, une chimiothérapie pourrait voir son efficacité décuplée en incitant les cellules cancéreuses à s'autodétruire. Une bonne nouvelle pour la lutte contre les cancers du sein, de l'ovaire ou encore des poumons.

Empêcher les cellules cancéreuses de proliférer, c'est le but des traitements antimitotiques comme le paclitaxel.

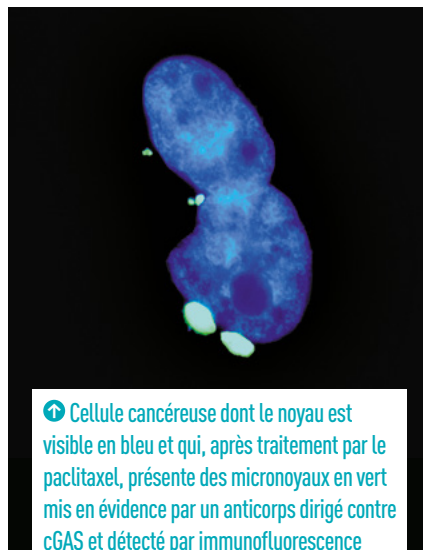
Ceux-ci bloquent en effet la mitose, ce processus qui, à la suite de la duplication de leur ADN, permet aux cellules de se multiplier. Ces chimiothérapies affectent donc principalement les cellules en cours de division. Mais de récents travaux dirigés par **Sophie Barillé-Nion**, chargée de recherche Inserm au Centre de recherche en cancérologie et immunologie Nantes-Angers, pourraient permettre de maximiser leur potentiel antitumoral. Son équipe vient en effet de montrer comment le paclitaxel conditionne les cellules cancéreuses de l'ensemble de la tumeur vers un état physiologique proche de l'autodestruction et de quelle manière en tirer profit.

« Dans nos modèles expérimentaux de cancer du sein réalisés à partir de prélèvements de patientes de l'Institut de cancérologie de l'Ouest, les cellules cancéreuses affectées par le paclitaxel sont à l'origine de toute une cascade d'événements qui aboutit à la diffusion d'un signal de mort cellulaire dans la tumeur », précise Sophie Barillé-Nion. Dans celles-ci, le matériel génétique dupliqué avant la mitose, faute de pouvoir constituer une nouvelle cellule, se condense sous la forme de micronoyaux d'ADN. Or ces derniers sont mal protégés et laissent échapper de l'ADN dans le cytoplasme de ces cellules.



⬆ Cellules de cancer du col de l'utérus traitées au paclitaxel

« Cet ADN active alors un mécanisme de communication cellulaire : la voie de signalisation *cGAS/STING* », poursuit la biologiste. La cellule se met à sécréter, au cœur de la tumeur, des interférons de type I et des facteurs de nécrose tumorale. Ces cytokines, des molécules jouant le rôle de messagers chimiques, ont un effet pro-inflammatoire sur les cellules cancéreuses qui n'ont pas été affectées directement par le paclitaxel. En réponse à ces signaux, ces cellules enclenchent alors des mécanismes qui les rapprochent de l'apoptose, ce phénomène naturel de mort cellulaire. « Elles ont juste besoin d'un petit coup de pouce pour s'autodétruire. »



⬆ Cellule cancéreuse dont le noyau est visible en bleu et qui, après traitement par le paclitaxel, présente des micronoyaux en vert mis en évidence par un anticorps dirigé contre *cGAS* et détecté par immunofluorescence

Petit coup de pouce qui, dans ces travaux, a été délivré par une nouvelle classe prometteuse de molécules pharmacologiques : les BH3 mimétiques. Déjà utilisées dans certaines formes de leucémies lymphoïdes chroniques, elles inhibent les protéines de la famille Bcl-2, qui régulent justement les mécanismes de l'apoptose. « Une d'entre elles, *Bcl-xL*, joue un rôle prépondérant dans la survie des cellules cancéreuses après un traitement antimitotique. En l'inhibant de façon spécifique après avoir administré du paclitaxel, nous avons réussi à limiter le développement tumoral dans nos modèles de cancers du sein », se réjouit Sophie Barillé-Nion. Pour être efficace, l'administration de ce BH3 mimétique doit se faire impérativement après le traitement antimitotique pour laisser le temps aux cellules cancéreuses de sécréter les signaux de mort cellulaire au sein de la tumeur. Des résultats analogues ont par ailleurs été obtenus avec des modèles de cancer de l'ovaire et des poumons. Ces travaux précliniques sont donc très encourageants pour l'élaboration de nouvelles approches thérapeutiques destinées à lutter contre ces cancers très fréquents en France et dans le monde.

Simon Pierrefixe

Sophie Barillé-Nion : unité 1232 Inserm/CNRS/Université de Nantes/Université d'Angers, équipe Adaptation au stress et échappement tumoral dans le cancer du sein

S. Lohard et al. *Nat Commun.*, 14 janvier 2020 ; doi : 10.1038/s41467-019-13689-y