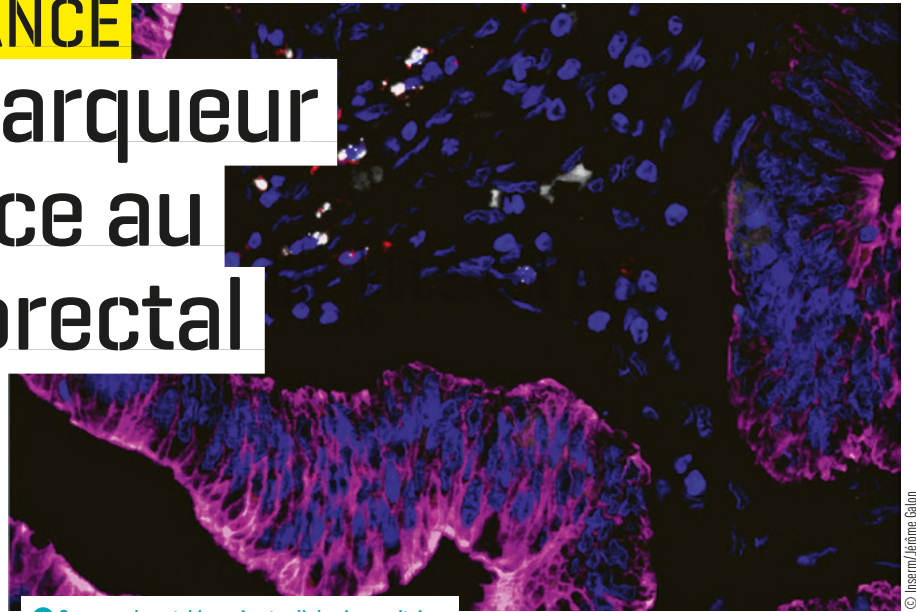


# CHIMIORÉSISTANCE MSI1, un marqueur d'intérêt face au cancer colorectal

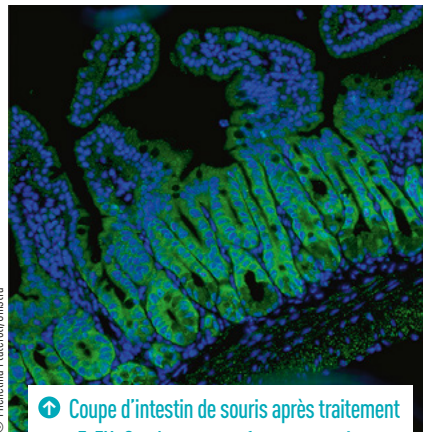
Face aux risques de rechute dans le cancer colorectal, des chercheurs viennent d'élucider le rôle double et dangereux d'une protéine essentielle à l'équilibre cellulaire au sein de l'intestin, mais également responsable de la résistance des tumeurs aux chimiothérapies. À la fois marqueur de l'agressivité du cancer et cible potentielle, MSI1 est d'une troublante ambiguïté.

**Le bilan du cancer colorectal est lourd : 10 % des diagnostics et des décès totaux liés au cancer.** Cela en fait l'un des cancers les plus fréquents et les plus meurtriers, car détecté trop tardivement. Son traitement repose aujourd'hui sur la chirurgie et la chimiothérapie, mais se solde par des rechutes, souvent fatales, dans 30 à 50 % des cas. La maladie, qui touche le côlon et le rectum, se développe de manière chaotique au gré des mutations de gènes, qui soit favorisent le développement des tumeurs (oncogènes), soit le freinent (gènes suppresseurs de tumeurs). Ces phénomènes génétiques sont responsables de l'initiation et de la progression tumorale mais aussi de phénomènes de résistance aux chimiothérapies. Or, la chimiorésistance constitue encore aujourd'hui, malgré des progrès majeurs en matière de traitement au cours des dernières décennies, un des grands défis de l'oncologie clinique. Différentes études ont mis en évidence le rôle de certaines cellules souches localisées dans les cryptes intestinales – ces glandes de l'épithélium de l'intestin grêle et du côlon – dans le développement de



➔ Cancer colorectal humain et cellules immunitaires

la maladie et la résistance aux traitements. L'équipe de **Michelina Plateroti**, spécialisée dans l'étude des mécanismes qui régulent l'homéostasie<sup>❖❖</sup> de ces cellules, montre aujourd'hui comment elles s'associent avec la protéine Musashi1 (MSI1) pour jouer le trouble-fête. Sur un modèle murin, puis sur des échantillons de tumeurs issues de cohortes de patients, l'équipe a mis en évidence, in vivo, ex vivo et in silico, le rôle central – et le double jeu – de la fourbe MSI1. Essentielle dans la régénération intestinale, cette protéine se révèle également



© Michelina Plateroti/Unistra

➔ Coupe d'intestin de souris après traitement avec 5-FU. On observe une forte expression de la protéine MSI1 en réponse au traitement, corrélée à la régénération de l'épithélium après la mort cellulaire induite par 5-FU.

un marqueur de la résistance des cellules souches cancéreuses des cryptes intestinales à la chimiothérapie. « Cette signature moléculaire est très intéressante d'un point de vue prédictif : on l'associe à un risque élevé de récurrence », explique Michelina Plateroti. Mais en utilisant un antagoniste<sup>❖❖</sup> de MSI1, le gossypol, un pigment jaune que l'on trouve dans les graines de certains cotonniers, nous avons réussi à réduire la croissance des tissus tumoraux résistants au traitement. » Combiné avec le 5-fluorouracil (5-FU) classiquement utilisé dans les chimiothérapies contre le cancer colorectal, ce polyphénol s'est révélé d'autant plus efficace. Ces premiers résultats ouvrent la voie à des stratégies d'amélioration de l'efficacité des chimiothérapies en ciblant l'activité de MSI1. « Et surtout, ils apportent un éclairage précieux sur les mécanismes de régulation de l'homéostasie intestinale », précise la chercheuse. Des mécanismes qui peuvent se retourner contre nous.

**Alexandra Foissac**

❖❖ **Homéostasie.** Processus physiologique qui permet de maintenir un équilibre nécessaire à un fonctionnement normal.

❖❖ **Antagoniste.** Médicament qui interagit avec un ou plusieurs récepteurs d'une molécule naturelle de l'organisme en diminuant son effet physiologique

**Michelina Plateroti :** unité 1113 Inserm/Université de Strasbourg, Interface recherche fondamentale et appliquée en cancérologie (Irfac)

✍ C. Frau et al. *Cancer Res.* 15 mai 2021 ; doi : 10.1158/0008-5472.CAN-20-2450