

Simvastatine

Un nouveau médicament contre le cancer du sein ?

Hong Li, Catherine Buquet, Jean-Pierre Vannier, Souleymane Abdoul-Azize

Inserm UMR1234, université de Rouen, Institut de recherche et d'innovation en biomédecine, faculté de médecine et pharmacie, Rouen, France.
souleymane.abdoul-azize@inserm.fr

> Le cancer du sein est le cancer le plus fréquent et la deuxième cause de mortalité par cancer chez les femmes [1]. Chaque année, près de 1,3 million de cas de cancer du sein sont diagnostiqués dans le monde, dont 20 % correspondent au sous-type triple-négatif (TN) [2] (→). Ce sous-type est défini par l'absence d'expression du récepteur des œstrogènes (ER), du récepteur de la progestérone (PR), et du récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER2) par les cellules tumorales. Il est considéré comme la forme la plus agressive du cancer du sein, pour laquelle aucune thérapie spécifique efficace n'est disponible. Le traitement habituel repose sur une chimiothérapie à base de doxorubicine, une anthracycline certes efficace, mais aux nombreux effets indésirables, dus notamment à sa cardiotoxicité [3]. Dans ce contexte, plusieurs études précliniques sont actuellement en cours pour concevoir de nouvelles molécules ayant un réel potentiel thérapeutique et moins d'effets secondaires.

Les statines sont des inhibiteurs de la 3-hydroxy-3-méthyl-glutaryl coenzyme A réductase largement utilisés pour traiter l'hypercholestérolémie et réduire ainsi la mortalité par accident cardiovasculaire. La simvastatine, l'une des statines les plus lipophiles, serait la meilleure candidate pour le traitement du cancer du sein [4] pour plusieurs raisons : 1) elle inhibe préférentiellement la croissance des cellules tumorales

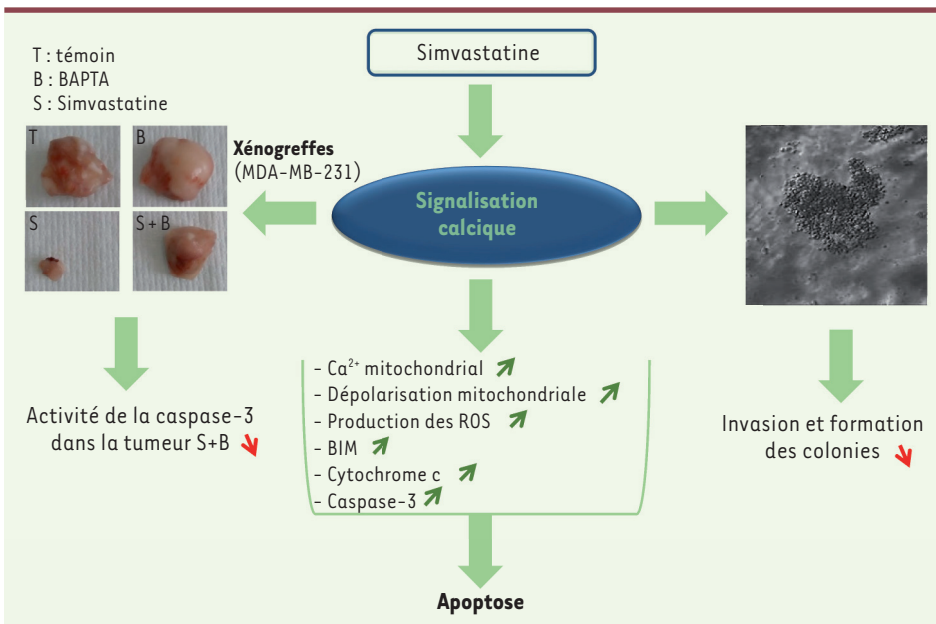
du cancer du sein TN par rapport aux cellules tumorales non TN [5], 2) son utilisation est associée à une réduction significative de la croissance des cellules cancéreuses *in vitro* et *in vivo*, et 3) des études précliniques ont montré qu'elle pourrait supprimer la tumeur et réduire le potentiel métastatique du cancer du sein [6]. Ces études plaident en faveur d'un effet bénéfique de l'utilisation de simvastatine sur la survie des patientes atteintes d'un cancer du sein. Sur le plan fonctionnel, la sensibilité des cellules tumorales du cancer du sein à la simvastatine a été associée à une réduction de la prolifération et de la survie (*in vitro* et *in vivo*) de ces cellules, et à une réduction de la croissance tumorale. Cependant, les mécanismes moléculaires impliqués dans ces effets de la simvastatine ne sont pas entièrement compris. Or, nous avons récemment identifié le signal calcique comme un acteur central de la réponse des cellules cancéreuses TN à la simvastatine [7].

Un rôle critique de la perturbation de l'homéostasie calcique dans l'apoptose cellulaire a été proposé [8]. Les propriétés antitumorales de la simvastatine ont été associées à un dérèglement de l'homéostasie du calcium, dont le mécanisme reste inconnu. Nous avons montré que la signalisation par l'ion Ca^{2+} est nécessaire pour ces propriétés antitumorales, et que les flux de Ca^{2+} provenant des réserves intracellulaires sont impliqués au même titre que ceux provenant du milieu extracellulaire à travers les canaux calciques membranaires TRPC1 et TRPC3 contrôlés par le senseur cal-

cique du réticulum endoplasmique STIM1 (*stromal interaction molecule 1*) [7]. Cette augmentation de la concentration intracellulaire des ions Ca^{2+} entraîne une accumulation de molécules impliquées dans la mort cellulaire, telles que BIM (*Bcl-2-like protein 11*), et une surcharge mitochondriale en ions Ca^{2+} induisant la diminution du potentiel membranaire de la mitochondrie ($\Delta\Psi_m$), la surproduction d'espèces réactives de l'oxygène (ROS), avec pour conséquence la libération de facteurs pro-apoptotiques, tels que le cytochrome c, qui active la caspase-3, ce qui conduit à l'apoptose cellulaire. L'analyse de la croissance tumorale dans un modèle de xénogreffe de tumeur chez la souris a confirmé le rôle central du Ca^{2+} dans la capacité de la simvastatine à réduire le volume de la tumeur (Figure 1). Dans des expériences *in vitro*, l'augmentation de la concentration intracellulaire des ions Ca^{2+} dans les cellules tumorales mammaires par l'ajout de simvastatine diminue leurs capacités invasives et tumorigènes, en accord avec l'impact thérapeutique favorable de cette molécule suggéré par les résultats des études précliniques. Ces résultats lèvent le voile sur le mécanisme moléculaire de l'activité de la simvastatine et fournissent un nouveau support expérimental pour de futurs essais cliniques utilisant ce médicament pour traiter le cancer du sein.

Par ailleurs, notre étude [7] a permis de montrer que les effets pro-apoptotiques de la simvastatine et de la doxorubicine impliquent, dans les deux cas, une augmentation de la concentration intracellulaire des ions Ca^{2+} . Nous avons

(→) Voir la Nouvelle de M. M-Rabet et al., m/s n° 11, novembre 2017, page 936



de la membrane mitochondriale et la surproduction de dérivés réactifs de l'oxygène (*reactive oxygen species*, ROS), qui permet notamment la libération du cytochrome c et l'activation de la caspase-3. L'activation de ces voies de signalisation contrôlées par la concentration cytosolique de Ca^{2+} est impliquée dans l'apoptose, l'invasion tumorale et la formation des colonies de cellules cancéreuses. Chez les souris porteuses de xénogreffes tumorales, la chélation du Ca^{2+} intracellulaire par le BAPTA diminue considérablement la capacité de la simvastatine à réduire le volume tumoral. BAPTA : acide aminopolycarboxylique qui fixe le calcium ; MDA-MB-231 : cellules de cancer du sein établies en lignée.

analysé l'impact de l'association simvastatine plus doxorubicine sur les cellules cancéreuses mammaires. Nous avons d'abord constaté que la cytotoxicité de la simvastatine était bien supérieure à celle de la doxorubicine, avec une différence d'un facteur 30 dans les valeurs de la concentration inhibitrice médiane après 48 heures de traitement. En outre, la combinaison de la simvastatine et de la doxorubicine à faibles doses augmentait l'apoptose des cellules cancéreuses TN de façon synergique et pas seulement additive (l'indice de combinaison entre les deux médicaments était nettement inférieur à 1¹) [7]. Ces résultats indiquent

que la combinaison de simvastatine et de doxorubicine pourrait être efficace pour traiter le cancer du sein, notamment son sous-type triple-négatif. \diamond

Simvastatin, an additional drug against breast cancer?

REMERCIEMENTS

Ce travail a été soutenu par des financements de l'association Vie et Espoir, et de l'association Lions Club les Andelys.

LIENS D'INTÉRÊT

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

RÉFÉRENCES

1. Wahba HA, El-Hadaad HA. Current approaches in treatment of triple-negative breast cancer. *Cancer Biol Med* 2015 ; 12 : 106-16.
2. M-Rabet M, Bertucci F, Birnbaum D, Lopez M. Nectine-4 : un biomarqueur pronostique et une cible

thérapeutique potentielle dans le cancer du sein triple-négatif. *Med Sci (Paris)* 2017 ; 33 : 936-9.

3. Ansari L, Shiehzhadeh F, Taherzadeh Z, et al. The most prevalent side effects of pegylated liposomal doxorubicin monotherapy in women with metastatic breast cancer: a systematic review of clinical trials. *Cancer Gene Ther* 2017 ; 24 : 189-93.
4. Ahern TP, Lash TL, Damkier P, et al. Statins and breast cancer prognosis: evidence and opportunities. *Lancet Oncol* 2014 ; 15 : e461-8.
5. Yao H, He G, Yan S, et al. Triple-negative breast cancer: is there a treatment on the horizon? *Oncotarget* 2017 ; 8 : 1913-24.
6. Wu QJ, Tu C, Li YY, et al. Statin use and breast cancer survival and risk: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget* 2015 ; 6 : 42988-3004.
7. Abdoul-Azize S, Buquet C, Li H, et al. Integration of Ca^{2+} signaling regulates the breast tumor cell response to simvastatin and doxorubicin. *Oncogene* 2018 ; 37 : 4979-93.
8. Babula P, Krizanova O. Involvement of calcium signaling in different types of cell death in cancer. *Neoplasma* 2022 ; 69 : 264-73.

¹ L'indice de combinaison (*combination index*, CI) permet de déterminer le type d'interaction entre plusieurs médicaments utilisés en association : effet additif (CI = 1), effet synergique (CI < 1), ou effet antagoniste (CI > 1).

Retrouvez toutes les Actualités de la Myologie sur les sites de :

la Société Française de Myologie
www.sfmyologie.org



la filière de santé neuromusculaire FILNEMUS
www.filmemus.fr

