



Et si on soignait avec le cholestérol ?

Contre toute attente, tout ne serait pas mauvais dans le cholestérol. Pour preuve : l'un de ses dérivés, la dendrogénine A, a des propriétés anticancéreuses. Un essai clinique est même en préparation à l'Oncopole de Toulouse.

Le cholestérol, qui n'a pas bonne presse car impliqué dans les maladies cardiovasculaires et les cancers, pourrait sous peu redorer son blason. En effet, l'équipe de Marc Poirot et Sandrine Silvente-Poirot (☛), qui vient de rejoindre l'Oncopole de Toulouse*, a montré que la dendrogénine A (DDA), une molécule issue du cholestérol, a des propriétés anticancéreuses. Des conséquences positives que la société de biotechnologie Affichem va évaluer chez des malades dans les mois à venir.

Des effets négatifs, mais pas toujours

Petit rappel : côté négatif, les effets délétères du cholestérol tiennent au fait que sa synthèse entraîne l'activation de gènes pro-tumoraux qui favorisent la transformation de cellules saines en cellules cancéreuses.

En outre, il est le précurseur des androgènes et des œstrogènes, hormones associées au développement des cancers respectivement de la prostate et du sein. De prime abord donc, le cholestérol semblait être un élément clé favorisant le développement de tumeurs. Pour en limiter les effets négatifs, chercheurs et médecins

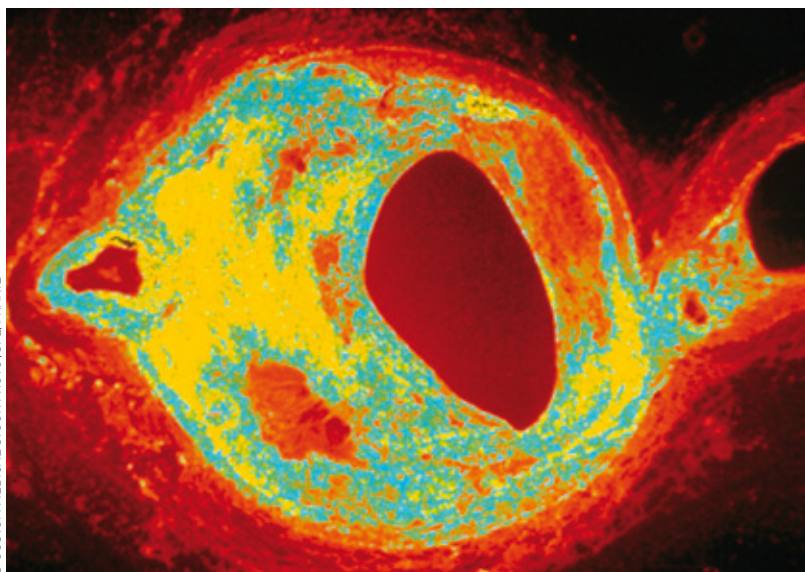
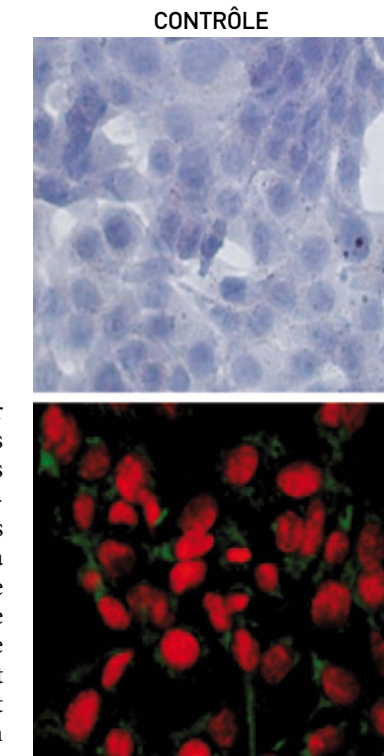
ont logiquement envisagé qu'empêcher sa synthèse pourrait prévenir la maladie et, éventuellement, la guérir. Mais la théorie s'est depuis heurtée à la réalité, comme le relatent les chercheurs toulousains dans un récent article de la revue *Science*. En effet, les études cliniques portant sur le cancer du sein et ciblant le cholestérol ont bien permis de mettre en évidence la diminution du risque de survenue de la maladie, mais uniquement chez certaines femmes. Chez d'autres, au contraire il a augmenté. Et pour d'autres encore, cela n'a eu aucun effet. Indéniablement, cholestérol et cancers ont des liens, mais pas aussi simples que les premières études le laissaient penser.

De la DDA...

Au vu de ces résultats contradictoires, Marc Poirot, Sandrine Silvente-Poirot et leurs confrères ont donc étudié le très complexe métabolisme du cholestérol et les nombreuses molécules qui y sont impliquées. C'est alors qu'ils ont identifié un de ses dérivés, la dendrogénine A, aux propriétés particulièrement intéressantes, notamment pour le cancer du sein, leur spécialité.

Dans un premier temps, ils ont constaté que cette molécule peut provoquer à la fois la redifférenciation des cellules tumorales en cellules saines et leur mort.

Vue d'une artère rétrécie par une plaque d'athérome composée de cholestérol (en jaune) et de tissu conjonctif fibreux (en bleu)



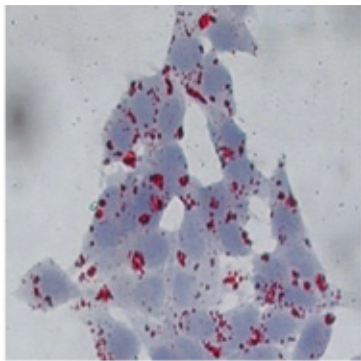
« Plus précisément, quand la concentration en DDA est faible, elle entraîne la redifférenciation des tumeurs, explique Marc Poirot, mais elle provoque la mort des

* Voir Têtes chercheuses p. 14-15

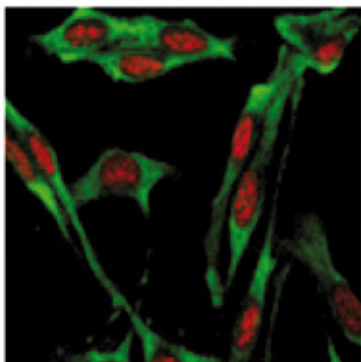
☛ Marc Poirot, Sandrine Silvente-Poirot : unité 1037 Inserm - Université Toulouse III, Centre de recherche en cancérologie de Toulouse

☛ S. Silvente-Poirot *et al.* *Science*, 28 mars 2014 : 343 (6178) : 1445-6

DDA



La DDA provoque une redifférenciation des cellules tumorales mammaires, mise en évidence par la présence de triglycérides (en rouge, en haut à droite) habituellement produits par les cellules lactantes, et par celle d'une protéine majeure du lait (milk-fat globulin-E8, en vert, en bas à droite).



© MARC POIROT/SANDRINE SILVENTE-POIROT

cellules cancéreuses quand elle est présente en plus grande quantité. » Lors de l'étape suivante, les chercheurs ont comparé, chez des patientes, les taux de DDA dans les tumeurs à ceux des tissus sains environnants. Résultat : la molécule était présente à des niveaux cinq fois

moins élevés dans les tumeurs que dans les tissus sains. « Ces résultats suggéraient que la dendrogénine A protège les cellules de la cancérisation, alors que sa biosynthèse est perturbée chez les malades », relate Marc Poirot.

Pour vérifier cette hypothèse, son équipe a injecté de la DDA à des souris porteuses de tumeurs de cancer du sein et elle a observé plusieurs phénomènes. En premier lieu, la DDA provoque une inhibition de la croissance des tumeurs, associée à une augmentation de la redifférenciation des cellules cancéreuses en cellules mammaires normales. En outre, les tumeurs des animaux traités sont reconnues de manière plus efficace par le système immunitaire. Enfin, l'espérance de vie des souris

s'est allongée. La dendrogénine A a donc bien le profil d'un traitement possible du cancer du sein, mais pas seulement. En parallèle des travaux concernant cette maladie, les chercheurs toulousains ont étendu leurs études au mélanome, le plus grave des cancers de la peau, et à la leucémie aiguë myéloïde, une maladie rare et orpheline du sang. Et là encore, le traitement avec la DDA a été efficace sur les modèles animaux.

... à l'AF122

Nul doute donc que la dendrogénine A possède un potentiel très intéressant qui doit maintenant faire ses preuves auprès des malades. Une étape cruciale qui devrait être franchie sous peu grâce, notamment, à la capacité d'anticipation de l'équipe toulousaine. En effet, dès 2002, suite à la découverte de cette molécule, Sandrine Silvente-Poirot, Stéphane Silvente, porteur du projet, et Marc Poirot ont créé la société de biotechnologie Affichem, avec le soutien de l'Inserm. Comme l'explique ce dernier, « notre objectif était de mettre au point la formulation et la production de la DDA, mais aussi d'identifier des biomarqueurs afin de déterminer quels seraient les malades qui répondraient le mieux au traitement ». Un défi en passe d'être relevé. Affichem, aujourd'hui dirigée par Stéphane Silvente, détient sept brevets et en a deux autres en préparation. Par ailleurs, la jeune start-up a mis au point une formulation de la DDA, appelée AF122. « Ce produit obtenu par un procédé de chimie "verte" donne une molécule en tout point identique à l'original naturel, sans production de déchets toxiques, ce qui évite les problèmes liés aux médicaments issus de la synthèse chimique classique », précise Marc Poirot. Enfin, elle va lancer les analyses toxicologiques réglementaires, indispensables à la demande d'autorisation d'effectuer un essai de phase I/II (🔍) chez les malades, qui sera présentée aux agences sanitaires françaises. Ainsi donc, « d'ici quelques mois, la DDA pourra être évaluée dans la leucémie aiguë myéloïde. Affichem en sera le promoteur (🔍) et Christian Recher, hématologue au CHU de Purpan de Toulouse, l'investigateur principal (🔍), indique le chercheur. Puis, ce sera sans doute au tour du cancer du sein et du mélanome, pour lesquels les études précliniques** (🔍) sur les animaux ont également donné des résultats très prometteurs. »

Quant à l'équipe de Marc Poirot et de Sandrine Silvente-Poirot, elle continue à étudier les liens entre le cholestérol et les cancers. « Tout est une question d'équilibre entre les molécules qui favorisent la maladie et celles qui ont des effets inverses, conclut le chercheur. Reste à mesurer cette balance métabolique afin de développer des traitements encore plus efficaces qui pourraient, par exemple, combiner l'inhibition des molécules promotrices des tumeurs et l'apport de celles comme la DDA qui ont un effet anticancéreux. » Un travail qui devrait être facilité grâce au regroupement, au sein de l'Oncopole de Toulouse, de 17 départements de soins, de recherche et d'enseignement entièrement dédiés au cancer, que viennent justement de rejoindre Marc Poirot et ses confrères. ■ Françoise Dupuy Maury

🔍 Essai clinique de phase I/II

Étude faite chez des malades visant à évaluer l'absence de toxicité et le bénéfice éventuel d'un traitement.

🔍 Promoteur

Société qui prend l'initiative et finance l'essai clinique.

🔍 Investigateur principal

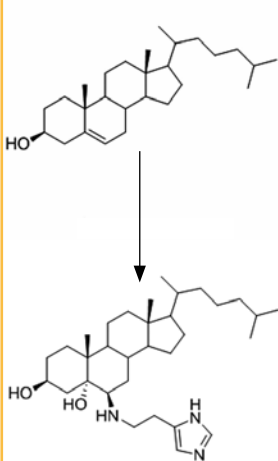
Médecin qui dirige et surveille l'essai clinique.

🔍 Études précliniques

Études d'un futur médicament faites sur des modèles non humains (animaux, cellules)

** Voir S&S n° 14, Grand Angle « Essais cliniques - Pourquoi ils sont incontournables », p. 22-33

Cholestérol



Dendrogénine A

L'équipe de Marc et Sandrine Poirot a découvert l'existence d'un métabolite du cholestérol, qui est un produit de conjugaison enzymatique entre le cholestérol et l'histamine, présent dans la glande mammaire mais absent ou faiblement présent dans les tumeurs.

© MARC POIROT/SANDRINE SILVENTE-POIROT