

MÉLANOME

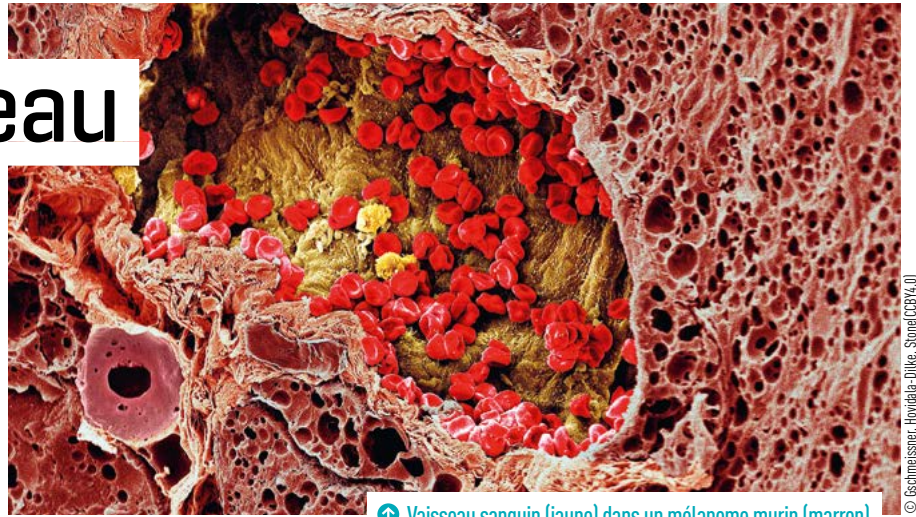
Quand la peau
entre en
résistance

Certains mélanomes, ou cancers de la peau, développent des résistances à leur traitement. Mais de récents travaux ont levé le voile sur un des mécanismes clés de ce phénomène, ce qui ouvre la voie au développement d'un arsenal thérapeutique plus efficace.

C'est une véritable avancée pour les patients qui souffrent d'un mélanome, un cancer de la peau particulièrement agressif. Des chercheurs du Centre méditerranéen de médecine moléculaire à Nice ont en effet découvert pourquoi certaines formes de la maladie sont résistantes au traitement, puis ont identifié des médicaments capables d'empêcher ce phénomène.

Les mélanomes résistants – environ 50 % des mélanomes – sont ceux dont les cellules présentent une mutation sur le gène *BRAF*. Muté, ce gène code une protéine qui, contrairement à sa version normale, est oncogénique : elle favorise le développement du cancer. Pour cette raison, les patients bénéficient d'une thérapie ciblée qui vise à inhiber la protéine incriminée. Las, au bout de quelques semaines ou mois, la tumeur devient résistante au traitement... ce qui favorise les rechutes.

Mais pourquoi, au juste, ces cellules cancéreuses sont-elles si tenaces ? Selon les chercheurs, elles sont dotées d'un petit avantage : une exceptionnelle plasticité phénotypique. C'est-à-dire qu'en situation de stress, lorsqu'elles sont confrontées à un traitement par exemple, elles changent radicalement de comportement. En particulier, elles s'arrêtent immédiatement de proliférer, pour induire une modification de leur environnement. « Nous avons découvert que dans cette situation, une plus grande quantité de matrice extracellulaire¹ était produite dans le micro-environnement des cellules, et notamment



↑ Vaisseau sanguin (jaune) dans un mélanome murin (marron)

© Schmeisser, Hordala-Dike, Stone (CCBY-0)

du collagène, un de ses principaux composants. Nous avons émis l'hypothèse qu'il s'agissait là de la source de la résistance », rapporte **Sophie Tartare-Deckert**, qui a supervisé ces travaux avec **Marcel Deckert**. Hypothèse que les chercheurs ont vérifiée : « Lorsqu'on place des cellules cancéreuses en culture sur de la matrice riche en collagène, et qu'on applique ensuite une thérapie ciblée, on observe une résistance. » Plus précisément, les chercheurs ont découvert que l'abondance de collagène dans la matrice active des récepteurs à la surface des cellules cancéreuses. Ceci déclenche une voie de signalisation dans la cellule, menant à la résistance thérapeutique. « En utilisant un médicament qui inhibe ces récepteurs, l'imatinib, nous sommes parvenus à rendre les cellules sensibles au traitement de nouveau, détaille la scientifique. Et en le couplant avec la thérapie ciblée, nous avons considérablement retardé la résistance et la rechute tumorales dans des modèles murins. »



↑ Cellules de mélanome résistantes à la thérapie ciblée cultivées sur une matrice extracellulaire, montrant les fibres de collagène (vert) et les noyaux des cellules (bleu)

Mais les récepteurs au collagène ne constituent pas la seule cible pour bloquer le phénomène de résistance. En effet, les chercheurs en collaboration avec Bernard Mari, de l'Institut de pharmacologie moléculaire et cellulaire à Valbonne, ont remarqué que la matrice extracellulaire riche en collagène ressemble fortement à l'environnement caractéristique de la fibrose², qui précède souvent un cancer. Les chercheurs ont donc testé un médicament anti-fibrotique, le nintedanib, en combinaison avec le traitement classique. Comme avec l'imatinib, ce traitement rend les cellules cancéreuses sensibles à nouveau.

L'option de l'anti-fibrotique semble encore plus intéressante que celle de l'inhibiteur de récepteur de collagène : elle opère plus en amont du phénomène de résistance et bloque la capacité des cellules à modifier leur environnement. Mais les résultats doivent être confirmés. « Nous devons consolider notre preuve de concept et optimiser les caractéristiques d'un éventuel traitement combinant un anti-fibrotique et la thérapie ciblée », explique Sophie Tartare-Deckert. Si les résultats demeurent aussi concluants, il sera alors temps de lancer des essais cliniques.

Bruno Scala

¹ **Matrice extracellulaire.** Milieu constitué de macromolécules, se situant entre les cellules, et leur fournissant un soutien structurel

² **Fibrose.** Augmentation pathologique du tissu conjonctif d'un organe

Sophie Tartare-Deckert, Marcel

Deckert : unité 1065 Inserm/Université Nice Sophia Antipolis

¹ I. Berestjuk et al. *EMBO Mol Med.*, 7 février 2022 ; doi : 10.15252/emmm.201911814

² S. Diazzi et al. *EMBO Mol Med.*, 7 mars 2022 ; doi : 10.15252/emmm.202115295

© Ilona Berestjuk