

Information presse

Paris, le 31 janvier 2005

Un pas vers une arme universelle contre les tumeurs

La recherche en biologie du cancer se concentre aujourd'hui sur une stratégie thérapeutique capable d'éliminer les cellules tumorales sans affecter les autres. Dans cette optique, l'étude menée par Hinrich Gronemeyer de l'Institut de Génétique et de Biologie Moléculaire et Cellulaire (IGBMC)¹ de Strasbourg sur la leucémie myéloïde aiguë et publiée dans *Nature Medicine* de Janvier 2005, montre le rôle majeur d'une protéine particulière appelée TRAIL. Les chercheurs suggèrent que toute thérapie capable d'induire TRAIL pourrait constituer une « arme universelle » contre une grande variété de tumeurs.

La chimiothérapie est l'un des traitements de base dans la plupart des leucémies aiguës. On tente cependant de mettre au point des traitements moins toxiques pour l'organisme qui attaquent sélectivement les cellules cancéreuses sans détruire les autres. Ainsi, des thérapies qui produisent une modification des protéines ayant une fonction régulatrice de l'expression génique mais n'interfèrent pas avec l'ADN reçoivent l'attention croissante de la communauté scientifique.

Au cœur de l'action anti-tumorale

Le département de Biologie cellulaire et de transduction du signal de l'IGBMC travaille à la compréhension des mécanismes de prolifération cellulaire, de différenciation, de survie et de mort. Dans cette étude, l'équipe pluridisciplinaire s'est penchée sur les inhibiteurs d'histone déacétylase (HDACis), une nouvelle classe de médicaments. Lors de la tumorigénèse, les histones déacétylases suppriment les voies de régulation de la croissance et de la différenciation cellulaire ainsi que les processus biochimiques orchestrés par les gènes suppresseurs de tumeurs. Ils constituent, ensemble, des barrières naturelles contre la croissance tumorale. En réactivant ces voies, *via* des HDCAis, on induit donc une action anti-tumorale, un processus déjà rapporté dans des systèmes expérimentaux et étudié actuellement dans plusieurs essais cliniques de phases I et II mais dont le mécanisme d'action restait inconnu.

Ces travaux publiés dans *Nature Medicine* apportent aujourd'hui la preuve que les HDACis induisent l'expression du facteur TRAIL, une protéine membranaire inductrice de mort cellulaire, et que l'action anti-tumorale *in vivo* des HDACis est dépendante de l'induction de TRAIL. Enfin, ces travaux démontrent qu'un HDACi particulier induit l'expression de TRAIL et la mort consécutive des blastes (cellules leucémiques proliférant de manière anarchique) provenant de patients atteints de leucémie myéloïde aiguë. Et cela, quelle que soit l'altération génétique à l'origine de la leucémie, le terme « leucémie myéloïde aiguë » regroupant plusieurs centaines de formes différentes. Cette dernière observation suggère

¹ Institut de Génétique et de Biologie Moléculaire et cellulaire (IGBMC, CNRS/Inserm/ULP) Illkirch

que toute thérapie capable d'induire l'expression de TRAIL serait une « arme universelle » contre une grande variété de cellules cancéreuses. De fait, les essais cliniques en cours avec les HDACis intègrent d'autres cancers dont le mélanome.

Après avoir découvert en 2001 que l'acide rétinoïque induit TRAIL, et défini en 2004 les mécanismes de base de son action, l'équipe de l'IGBMC concentre ses efforts de recherche sur les réactions biochimiques sous-jacentes. Les études en cours ont pour but de définir le spectre d'action des HDACis sur différents types de tumeurs et de comprendre pourquoi TRAIL et ses récepteurs agissent sélectivement vis à vis des cellules cancéreuses. « *La voie de signalisation médiée par TRAIL représente pour nous la seule voie connue à ce jour capable d'éliminer les cellules tumorales sans affecter les cellules normales* » précise Hinrich Gronemeyer.

Pour en savoir plus :

➤ **Source**

“Tumor-selective action of HDAC inhibitors involves TRAIL induction in acute myeloid leukaemia cells”.

Angela Nebbioso(1), Nicole Clarke(2), Emilie Voltz(2), Emmanuelle Germain(2), Concetta Ambrosino(1), Paola Bontempo(1), Rosana Alvarez(3), Ettore M Schiavone(4), Felicetto Ferrara(4), Francesco Bresciani(1), Alessandro Weisz(1), Angel R de Lera(3), Hinrich Gronemeyer(2)&Lucia Altucci(1)

(1) Département de pathologie générale , Seconda Università degli Studi di Napoli, Vico Luigi de Crechio 7, 80138, Napoli, Italy

(2) Département de biologie cellulaire et de transduction du signal, Institut de Génétique et de Biologie Moléculaire et Cellulaire (IGBMC)/CNRS/Inserm/ULP, 67404 Illkirch

(3) Université de Vigo, département de chimie organique, 36200 Vigo, Spain

(4) Ematologia con Trapianto di Cellule Staminali, Ospedale Cardarelli, 80131 Napoli, Italy

Nature Medicine Janvier 2005 Vol.11, 77-84

➤ **Contact Chercheur**

Hinrich Gronemeyer

Département de biologie cellulaire et de transduction du signal,
IGBMC/CNRS/Inserm/ULP , BP 10142, 67404 Illkirch Cedex, C.U de Strasbourg

Tel : (33)3 88 65 34 73

hg@igbmc.u-strasbg.fr