

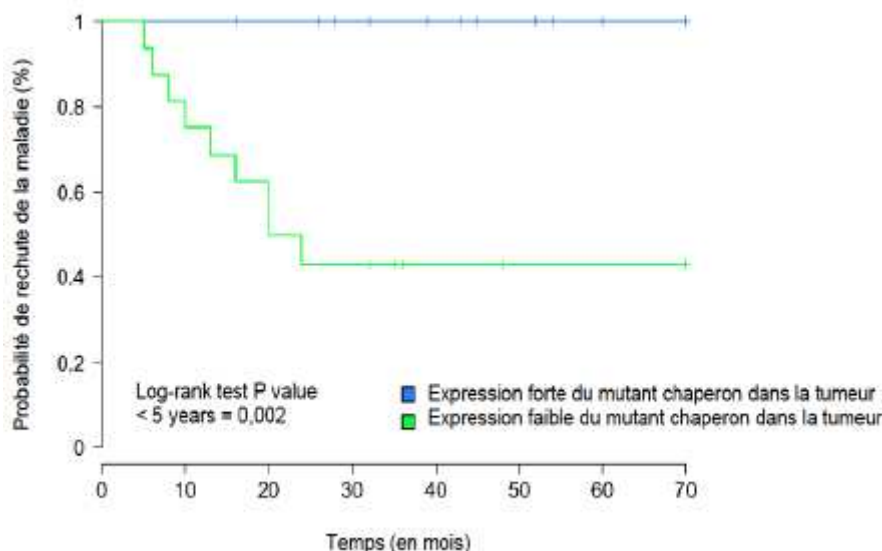
Information presse

HSP mutée : la clé d'une chimiothérapie efficace ?

Deux équipes françaises, celles d'Alex Duval (UMRS_938, Centre de recherche Saint-Antoine, Paris) et de Carmen Garrido (UMRS_866, faculté de médecine de Dijon), viennent de montrer qu'une mutation au sein d'une protéine –appelée HSP110- appartenant à la famille des chaperonnes, est présente dans certaines cellules tumorales et rend celles-ci plus sensibles aux chimiothérapies anti-cancéreuses. La détection de la protéine mutante dans la tumeur au moment du diagnostic permet de mieux prédire l'efficacité du traitement et le risque de rechute de la maladie chez le patient. Les résultats de ces travaux, réalisés sur des cancers colorectaux, sont publiés ce jour dans la version *online* de *Nature Medicine*.

Les protéines chaperonnes ou HSPs (Heat Shock Proteins) sont essentielles à la cellule. Elles se comportent, comme des chaperons ou « capuchons moléculaires » pour d'autres protéines cellulaires, intervenant ainsi dans de nombreux processus biologiques. Chez les mammifères, il existe cinq principales familles de protéines HSPs, classées en fonction de leurs poids moléculaires (HSP100, HSP90, HSP70, HSP60 et les petites HSPs). Généralement, ces protéines HSPs sont surexprimées par les cellules tumorales, leur permettant ainsi de s'adapter aux conditions environnementales qu'elles ont à affronter au cours du développement du cancer chez le patient ; l'expression accrue de ces HSPs protègent notamment les cellules tumorales contre la mort cellulaire, notamment lorsque celle-ci est induite par les drogues qui sont administrées aux patients au moment du traitement par chimiothérapie. Plusieurs inhibiteurs de protéines chaperonnes sont actuellement à l'étude dans des essais cliniques chez l'homme visant à la mise au point de nouveaux traitements anti-cancéreux.

En collaboration avec l'équipe de Carmen Garrido, l'équipe d'Alex Duval a identifié la mutation d'un des gènes de la famille HSP, affectant le gène *HSP110*. La protéine mutante perd plusieurs domaines protéiques essentiels à son activité. Elle se lie à la protéine HSP110 normale et l'empêche par là même de jouer son rôle de chaperonne dans la cellule. Les cellules tumorales exprimant la protéine mutante sont fragilisées et montrent en particulier une sensibilité accrue aux chimiothérapies prescrites aujourd'hui dans le traitement des patients atteints d'un cancer du côlon.



Sur un plan clinique, les chercheurs ont observé que la protéine mutante était présente à des taux variables chez 100% des patients qui souffraient d'une forme particulière de cancer colorectal (CCR); il s'agit des tumeurs du côlon appelées 'MSI' (pour 'Microsatellite Instability'), qui représentent 20% environ de l'ensemble des cancers colorectaux chez l'homme. De manière parfaitement concordante avec les résultats acquis *in vitro* avec des cultures de cellules tumorales, les auteurs observent que

les patients qui expriment fortement la protéine mutante dans leur tumeur (35% des malades avec un CCR MSI environ) répondent très favorablement à la chimiothérapie puisqu' aucune rechute de la maladie n'est observée chez eux. A l'inverse, ceux qui expriment la protéine mutante dans leur cancer mais à des taux plus faibles (65% des patients avec un CCR MSI) répondent moins favorablement au traitement et présentent des récurrences de la maladie. Ces derniers résultats sont particulièrement intéressants sur le plan clinique ; ils attestent en effet que le fait de déterminer le statut d'une tumeur pour HSP110 (forte / faible expression) permet de prédire la réponse au traitement du patient.

Le cancer du côlon est un des cancers les plus fréquents dans le monde. Les patients bénéficiant d'une chimiothérapie sont ceux qui souffrent d'une forme grave et malheureusement fréquente de la maladie. « *L'identification du statut d'HSP110 dans la tumeur par des méthodes facilement utilisables en clinique devrait donc permettre d'améliorer leur prise en charge thérapeutique, en renseignant au moment du diagnostic le thérapeute sur le potentiel de résistance de la tumeur à la chimiothérapie* », concluent les chercheurs. A plus long terme, la découverte de nouveaux composés qui seraient capables de mimer l'effet chimiosensibilisant de la protéine HSP110 mutante dans la cellule cancéreuse constituerait une avancée significative dans le traitement du cancer.

Ces travaux ont fait l'objet d'un dépôt de demande de brevet par Inserm Transfert.

Pour en savoir plus

➤ Source

“Expression of a mutant hsp110 sensitizes colorectal cancer cells to chemotherapy and improves patient prognosis”

Coralie Dorard 1,2, Aurélie de Thonel 3,4, Ada Collura 1,2, Laetitia Marisa 5, Magali Svrcek 1,2,6, Anaïs Lagrange 1,2, Gaetan Jégo 3,4, Kristell Wanherdrick 1,2, Anne Laure Joly 3,4, Olivier Buhard 1,2, Jessica Gobbo 3,4, Virginie Penard-Lacronique 7, Habib Zouali 8, Emmanuel Tubacher 8, Sylvain Kirzin 9, Janick Selves 9, Gérard Milano 10, Marie-Christine Etienne-Grimaldi 10, Leila Bengrine-Lefèvre 11, Christophe Louvet 11, Christophe Tournigand 11, Jérémie Lefèvre 2,12, Yann Parc 2,12, Emmanuel Tiret 2,12, Jean-François Fléjou 1,2,6,13, Marie-Pierre Gaub 14, Carmen Garrido 3,4,15 *, Alex Duval 1,2 *

*Shared leadership and co-corresponding authors.

(1) INSERM, UMRS 938 - Centre de Recherche Saint-Antoine, Equipe "Instabilité des Microsatellites et Cancers", F-75012, Paris, France;

(2) Université Pierre et Marie Curie-Paris 6, Paris, France;

(3) INSERM, UMRS 866, 21033 Dijon, France;

(4) University of Burgundy, Esplanade Erasme, 21078 Dijon, France;

(5) Programme "Cartes d'Identité des Tumeurs", Ligue Nationale Contre le Cancer, Paris, France;

(6) AP-HP, Hôpital Saint-Antoine, Service d'Anatomie et Cytologie Pathologiques, Paris, France;

(7) Inserm, UMRS 985, IGR, Villejuif, France.

(8) CEPH, Fondation Jean Dausset, Institut de Génétique Moléculaire, F-75010, Paris, France;

(9) INSERM, Unité 563, Centre de Physiopathologie de Toulouse Purpan, Toulouse, France;

(10) Laboratoire d'Oncopharmacologie, EA 3836, Centre Antoine Lacassagne, Nice, France ;

(11) Service d'Oncologie Médicale, Hôpital Saint-Antoine, AP-HP, Paris

(12) AP-HP, Service de Chirurgie Générale et Digestive, Hôpital Saint-Antoine, Paris, France ;

(13) AP-HP, hôpital Saint-Antoine, Tumorothèque CancerEst, F-75012, Paris, France ;

(14) INSERM, U682, Développement et Physiopathologie de l'Intestin et du Pancréas, 67200 Strasbourg, France;

(15) CHU Dijon BP1542, Dijon, France;

Nature Medicine AOP <http://dx.doi.org/10.1038/nm.2457>

➤ Contacts chercheurs

Alex Duval

Directeur de recherche Inserm
Equipe "Instabilité des Microsatellites et Cancers"
UMRS 938 – Centre de recherche Saint-Antoine
Paris
Tel: 33 (0)1 49 28 66 80
Mel: alex.duval@inserm.fr

Carmen Garrido

Directeur de recherche Inserm
Unité Inserm 866 « Lipides-nutrition-cancer »
Faculté de Médecine, Dijon
Tel 33 (0) 3 80 39 32 84
Mel: cgarrido@u-bourgogne.fr