



www.cnrs.fr



COMMUNIQUÉ DE PRESSE NATIONAL | PARIS | 28 AOÛT 2012

Une nouvelle molécule aux propriétés anticancéreuses et anti-métastatiques

Une nouvelle molécule aux propriétés anticancéreuses et anti-métastatiques vient d'être découverte par des équipes du CNRS, du CEA, de l'Institut Curie et de l'Inserm¹, en collaboration avec des chercheurs australiens et anglais. Cet anticancéreux agit sur les cellules résistantes aux chimiothérapies conventionnelles grâce à un mécanisme d'action entièrement nouveau. Celui-ci cible non seulement la multiplication des cellules mais également leur mobilité et empêcherait ainsi la formation de métastases. Publiés dans *Cancer Research*, les résultats obtenus *in vitro* et chez l'animal pourraient, à moyen terme, aboutir au développement de traitements anticancéreux alternatifs.

L'apparition de tumeurs résistantes limite considérablement l'efficacité des chimiothérapies conventionnelles. De plus, la dissémination des métastases est la cause la plus fréquente de décès des patients cancéreux. C'est pourquoi les chercheurs explorent diverses pistes thérapeutiques, notamment la mise au point de nouveaux médicaments actifs sur les cancers résistants et empêchant la formation de métastases.

Il aura fallu près d'une dizaine d'années pour qu'un groupe de biologistes et de chimistes du CNRS, du CEA, de l'Institut Curie et de l'Inserm aboutisse, en collaboration avec des scientifiques australiens et anglais, à la découverte et à la caractérisation d'une nouvelle molécule anticancéreuse et anti-métastatique. Pour y parvenir, les chercheurs ont utilisé une plateforme de criblage à haut débit robotisée : près de 30 000 molécules ont été testées jusqu'à ce que l'une d'entre elles issue de la chimiothèque de l'Institut Curie présente l'activité attendue sur les cellules tumorales et qu'elle soit ainsi sélectionnée. Appelée Liminib (ou Pyr1), cette nouvelle molécule a été identifiée comme un inhibiteur de la LIM Kinase (LIMK). Surexprimée dans les carcinomes² invasifs, la LIMK représente une cible thérapeutique pertinente qui suscite un vif intérêt pour de nombreux laboratoires. Cette kinase est connue pour réguler la dynamique du squelette interne de la cellule, constitué d'un réseau de fibres dont les filaments d'actine et les microtubules qui permettent aux cellules de se mouvoir et de se multiplier, deux propriétés activement utilisées par les cellules cancéreuses.

Liminib est donc le premier inhibiteur de la LIMK découvert présentant des propriétés anticancéreuses. Cette molécule bloque la mobilité des cellules en désorganisant le cytosquelette d'actine et provoque

¹ Sont notamment impliqués dans ces travaux : le Centre de criblage pour Molécules Bio-Actives de l'institut iRTSV du CEA (CEA/CNRS/INSERM/Université Joseph Fourier, Grenoble), l'Institut Albert Bonniot (INSERM/Université Joseph Fourier), le laboratoire Conception, synthèse et vectorisation de biomolécules (CNRS/Institut Curie), le Centre de recherche en oncologie biologique et oncopharmacologie (Inserm/Université de la Méditerranée) à Marseille, le Centre de recherche en cancérologie de Lyon (CNRS/Inserm/Université Claude Bernard-Lyon 1/Centre anticancéreux Léon Bérard), le laboratoire Bases moléculaires et structurales des systèmes infectieux (CNRS/Université Claude Bernard-Lyon 1).

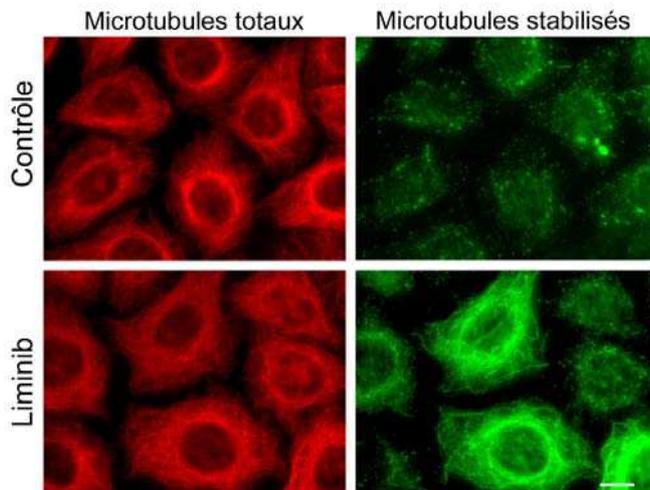
² Tumeurs cancéreuses épithéliales ou glandulaires.



www.cnrs.fr



également une stabilisation du réseau microtubulaire, empêchant ainsi les cellules de se multiplier, par un mécanisme différent de celui du Taxol^{®3}, un médicament anti-cancéreux largement utilisé. Les chercheurs montrent que Liminib est toxique sur plusieurs lignées cellulaires cancéreuses *in vitro*, y compris sur des lignées résistantes aux chimiothérapies. De plus, les résultats d'une étude préclinique "pilote" menée chez un modèle murin sont encourageants : ils révèlent non seulement une bonne efficacité mais aussi une bonne tolérance de cette nouvelle molécule. A moyen terme, ces travaux pourraient aboutir, dans un premier temps, au développement de traitements alternatifs pour les patients en impasse thérapeutique.



© Lafanechère/CNRS

Liminib stabilise les microtubules. Les microtubules sont des structures filamenteuses. Grâce à des anticorps spécifiques il est possible de les visualiser. Ainsi, dans une même cellule, on peut marquer les microtubules totaux en rouge et les microtubules stabilisés en vert. Contrairement aux cellules contrôles, on observe de nombreux microtubules verts, stabilisés, dans les cellules traitées par Liminib. La barre d'échelle (en blanc, photo en bas à droite) représente 10 μ M.

Bibliographie

Pharmacological inhibition of LIM Kinase stabilizes microtubules and inhibits neoplastic growth.

Prudent R, Vassal-Stermann E, Nguyen CH, Pillet C, Martinez A, Prunier C, Barette C, Soleilhac E, Filhol O, Beghin A, Valdameri G, Honore S, Aci-Seche S, Grierson D, Antonipillai J, Li R, Di Pietro A, Dumontet C, Braguer D, Florent JC, Knapp S, Bernard O, Lafanechère L. - *Cancer Research* (en ligne depuis le 3 juillet 2012, version papier à paraître en septembre 2012)

Contacts

Chercheur CNRS | Laurence Lafanechère | T. 06 81 73 70 49 | laurence.lafanechere@gmail.com

Presse CNRS | Elsa Champion | T. 01 44 96 43 90 | elsa.champion@cnrs-dir.fr

³ Les molécules de la famille du Taxol[®] (les taxanes) sont des médicaments couramment utilisés en chimiothérapie mais qui provoquent de nombreux effets indésirables et, souvent, une accoutumance des cellules traitées, diminuant ainsi son efficacité. Les taxanes agissent directement sur la tubuline, protéine constitutive des microtubules.