

Le 2 octobre 2012

Cancer : une nouvelle molécule thérapeutique qui ne s'attaque qu'aux cellules tumorales

Une étude menée par des chercheurs de l'Institut de Chimie des Milieux et des Matériaux de Poitiers (CNRS/Université de Poitiers), et soutenue par le Cancéropôle Grand Ouest, a abouti à la mise au point d'un système de ciblage thérapeutique programmé pour transporter un puissant agent anticancéreux jusque dans les cellules tumorales, épargnant ainsi les tissus sains habituellement endommagés par les thérapies classiques. La validité de ce concept a été démontrée chez la souris, dans le cadre du traitement d'une tumeur solide. Cette étude, qui représente un nouvel espoir dans la lutte contre le cancer, vient d'être publiée dans l'édition internationale de *Angewandte Chemie* en tant que « Very Important Paper » (VIP).

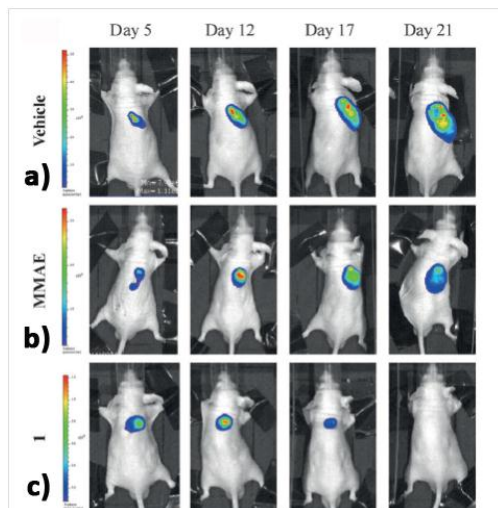
Actuellement, la plupart des molécules utilisées en chimiothérapie anticancéreuse ne sont pas suffisamment efficaces pour lutter contre les cancers les plus meurtriers (cancers du poumon, colorectaux, du sein et de la prostate). Elles présentent peu de sélectivité vis-à-vis des cellules tumorales et s'attaquent également aux tissus sains. Cette destruction non-sélective entraîne de sévères effets secondaires et conduit dans la plupart des cas à l'arrêt prématuré du traitement.

La vectorisation d'agents anticancéreux est un concept très prometteur qui pourrait permettre d'améliorer de façon significative l'efficacité des chimiothérapies anticancéreuses. Dans cette approche, la molécule anticancéreuse active est transportée dans l'organisme sous une forme non-toxique grâce à un "vecteur", une molécule capable de reconnaître une spécificité tumorale. Une fois la tumeur détectée, un processus de libération de l'agent anticancéreux se déclenche pour régénérer son activité biologique sélectivement au niveau de la tumeur.

Des chercheurs de l'Institut de Chimie des Milieux et des Matériaux de Poitiers* ont récemment développé un nouveau système de ciblage thérapeutique permettant de vectoriser un puissant agent cytotoxique, la MMAE, de la famille des Dolastatines isolées d'un mollusque marin, *Dolabella auricularia*. Ce système est programmé pour (1) détecter le récepteur membranaire de l'acide folique, qui est exprimé à la surface de nombreuses cellules malignes, (2) pénétrer sélectivement par endocytose au sein de ces dernières, (3) déclencher la libération de l'agent cytotoxique MMAE qui est alors immédiatement activé sous l'action de la β -galactosidase lysosomale présente dans les cellules via un processus catalytique et (4) détruire non seulement les cellules exprimant le récepteur cible mais également les cellules tumorales environnantes.

L'efficacité de ce concept a été démontrée in vivo dans le cadre du traitement d'une tumeur solide implantée chez la souris, dont l'évolution a été suivie par imagerie médicale. Au cours de cette étude, ce nouveau système de ciblage thérapeutique a produit une activité anti-tumorale remarquable. A partir du

21^{ème} jour du traitement, la tumeur n'est plus visible à l'image chez les animaux traités avec le vecteur alors qu'elle a progressé dans les autres groupes d'animaux. En outre, aucun effet secondaire n'a été détecté durant toute la durée du traitement.



Les images de la figure a) montrent que la tumeur évolue rapidement chez le groupe de souris non traitées.

Les images de la figure b) montrent que la tumeur évolue en continu mais moins rapidement chez le groupe de souris traitées avec l'agent anticancéreux MMAE seul.

Les images de la figure c) montrent que l'utilisation du vecteur entraîne la disparition de la tumeur au bout de 21 jours de traitement.

Cette étude, qui représente un nouvel espoir dans la lutte contre le cancer vient d'être publiée dans l'édition internationale de Angewandte Chemie en tant que « Very Important Paper » (VIP). Pour consulter la version en ligne de l'article, rendez-vous sur : <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/anie.201204935/abstract>

L'étude préclinique de cette nouvelle molécule devrait se poursuivre dans les mois à venir avant d'envisager d'éventuels essais chez l'homme.

Ces travaux sont le résultat d'une recherche pluridisciplinaire qui a réuni les compétences de chimistes organiciens (IC2MP, UMR-CNRS 7285, Université de Poitiers), de biologistes (INSERM CIC 0802, CHU de Poitiers et CNRS-FRE 3511, Université de Poitiers) et de spécialistes de l'imagerie médicale (UPS n°44 TAAM-CIPA, CNRS, Orléans). Elle a été soutenue par le Cancéropôle Grand Ouest et financée par les Régions Centre et Poitou-Charentes et la Ligue contre le Cancer (Comités Charente, Charente-Maritime, Vienne, Deux Sèvres).

*Cette étude a été dirigée par Sébastien Papot, Maître de Conférences à l'Université de Poitiers et responsable du groupe de recherche « Systèmes Moléculaires Programmés » qui fait partie de l'équipe G2S de l'Institut de Chimie des Milieux et des Matériaux de Poitiers, IC2MP, UMR-CNRS 7285.

Contact chercheur : Sébastien Papot, Maître de Conférences à l'Université de Poitiers et responsable du groupe de recherche « Systèmes Moléculaires Programmés »

Tél. : 05 49 45 38 62 / 06 88 52 27 25

Courriel : sebastien.papot@univ-poitiers.fr

Contact presse : Julie Danet, Responsable communication, Cancéropôle Grand Ouest

Tél. : 02 53 48 28 72 / 07 60 41 31 32

Courriel : julie.danet@inserm.fr

www.canceropole-grandouest.com