

Paris, le 20 février 2014

Information presse

Améliorer la chimiothérapie en empêchant la réparation des cellules tumorales

Les chimiothérapies sont des traitements anticancéreux dont le principe consiste à induire des lésions dans l'ADN des cellules tumorales afin d'inhiber leur prolifération. Toutefois, de manière naturelle l'organisme tente de réparer ces lésions et diminue ainsi l'efficacité des chimiothérapies. Bloquer les mécanismes de réparation de l'ADN, permettrait de potentialiser la chimiothérapie en diminuant la résistance des cellules au traitement. Une équipe de chercheurs dirigée par Frédéric Coin, directeur de recherche l'Inserm à l'Institut de génétique et de biologie moléculaire et cellulaire de Strasbourg (Unité mixte Inserm/CNRS/Université de Strasbourg) a découvert une nouvelle molécule, inhibitrice de la réparation : la spironolactone, qui laisse entrevoir à très court terme son utilisation comme adjuvant aux chimiothérapies.

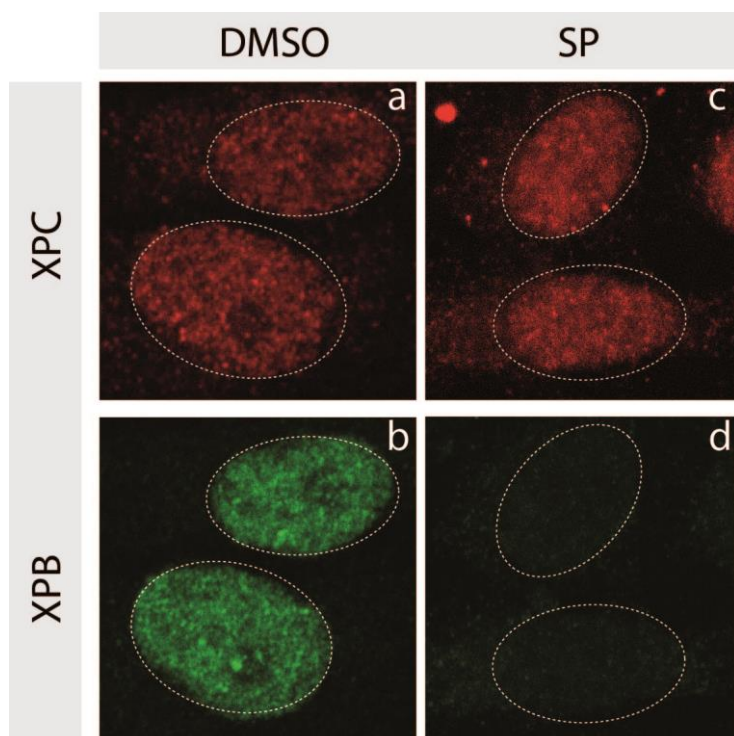
Leurs résultats sont publiés dans [Chemistry&Biology](#).

Rayons UV, agents physiques ou chimiques, notre organisme est constamment soumis à des agressions provenant de notre environnement et qui provoquent des dommages plus ou moins importants sur notre ADN. Il a ainsi été développé tout un système de vérification et de réparation. Parmi ces mécanismes, la NER (Nucleotide Excision Repair) est étudiée depuis plusieurs années par les chercheurs de l'équipe de Frédéric Coin et Jean-Marc Egly à l'IGBMC. Ce mécanisme est ainsi capable de détecter une lésion, puis de remplacer le fragment d'ADN endommagé par un fragment sain.

La chimiothérapie cytotoxique vise à bloquer les divisions des cellules cancéreuses afin d'empêcher la prolifération tumorale. Parmi les molécules utilisées, pour le traitement de nombreux cancers comme le cancer colorectal, cervico-facial, ou bien celui des testicules, de la vessie, des ovaires ou des poumons, on retrouve des médicaments à base de platine. Ces molécules se lient à l'ADN cellulaire, provoquent des dommages dans ce dernier, empêchant ainsi sa réplication. Bloquer les mécanismes de réparation de l'ADN, en l'occurrence l'activité NER, permettrait de potentialiser la chimiothérapie en diminuant la résistance des cellules au traitement.

Les chercheurs de l'IGBMC se sont donc mis en quête d'une molécule inhibitrice de l'activité NER. Ils ont ainsi testé près de 1200 molécules thérapeutiques et mis en évidence l'action de la spironolactone, une molécule déjà utilisée pour le traitement de l'hypertension, sur l'activité NER. Les chercheurs ont notamment montré que son action combinée à celle des dérivés de platine provoquait une augmentation importante de la cytotoxicité dans les cellules cancéreuses du colon et des ovaires.

La spironolactone étant déjà utilisée par ailleurs, elle ne nécessite pas de nouvelle demande de mise sur le marché et ses effets secondaires sont déjà connus. Ce résultat laisse donc présager le développement rapide de nouveaux protocoles de chimiothérapie incluant la spironolactone.



Visualisation par immunofluorescence, 1h après traitement, des protéines XPC (en rouge) et XPB (en vert) impliquées dans l'activité de NER. A droite le traitement avec la spironolactone induit une dégradation rapide de XPB qui explique l'inhibition de la NER.

Sources

A small molecule screen identifies an inhibitor of DNA repair inducing the degradation of TFIIH and the chemosensibilization of tumor cells to platinum

Sergey Alekseev, Mériam Ayadi, Laurent Brino, Jean-Marc Egly, Annette K. Larsen et Frédéric Coin.

Chemistry & Biology, <http://dx.doi.org/10.1016/j.chembiol.2013.12.014> février 2014

Contact chercheur

Frédéric Coin

Directeur de recherche Inserm

Institut de génétique et de biologie moléculaire et cellulaire de Strasbourg (Unité mixte Inserm/CNRS/Université de Strasbourg)

03 88 65 32 00

frederic.coin@igbmc.fr

Contact presse

presse@inserm.fr