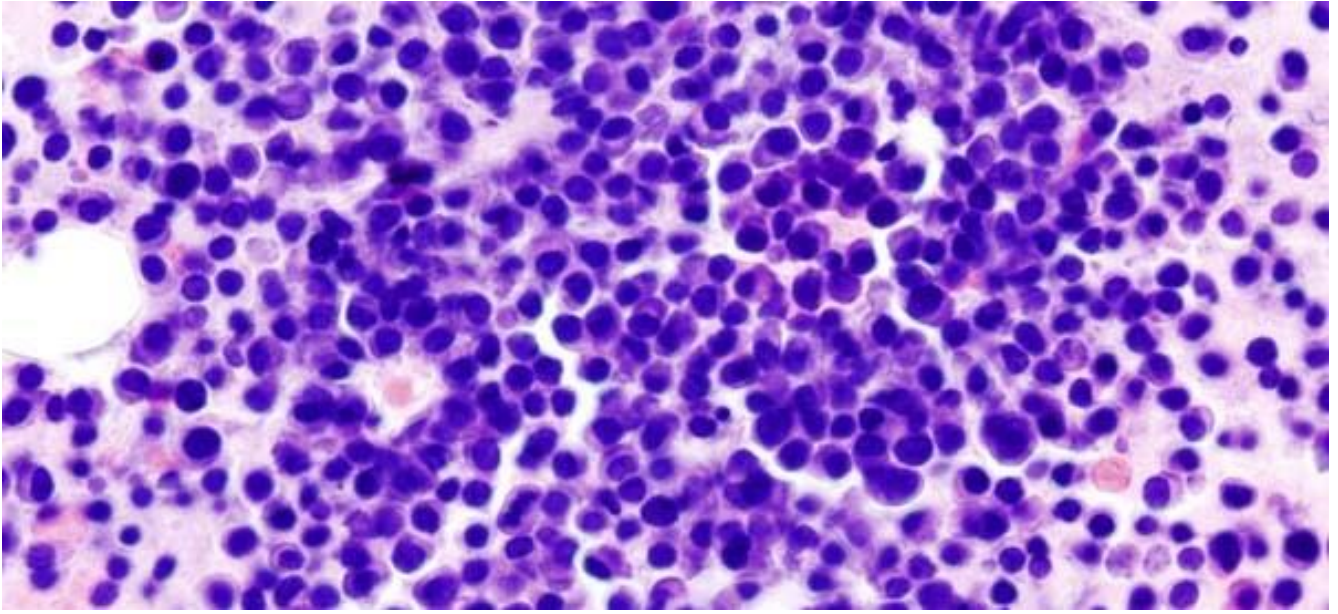


11 JANVIER 2022

Communiqué de **presse**

Identification d'une nouvelle cible thérapeutique du myélome multiple

Cellules de myélome multiple © KGH, CC BY-SA 3.0, via Wikimedia Commons

Le myélome multiple est un cancer de la moelle osseuse pour lequel l'espérance de vie, suite au diagnostic, est de 5 ans en moyenne. Les traitements de référence, les inhibiteurs du protéasome, sont généralement très efficaces pour traiter les cancers nouvellement diagnostiqués, mais des résistances ou des intolérances à ces molécules se développent inéluctablement, entraînant des rechutes. Des chercheurs de l'Institut Pasteur et de l'Inserm ont découvert lors de recherches sur une maladie tropicale négligée¹, l'ulcère de Buruli, une nouvelle cible thérapeutique du myélome multiple qui pourrait permettre de contourner ces résistances. Les résultats de cette étude ont été publiés dans la revue [EMBO Molecular Medicine](#), le 11 janvier 2022.

Le myélome multiple est un cancer causé par la prolifération anormale des plasmocytes, les globules blancs responsables de la production d'anticorps, dans la moelle osseuse. Des

¹ Définition de l'OMS : Les maladies tropicales négligées (MTN) sont un ensemble diversifié de 20 maladies et groupes de maladies avec un unique point commun : leur impact sur les communautés appauvries. Ensemble, ils touchent plus d'un milliard de personnes avec des conséquences dévastatrices sur la santé, le social et l'économie.

scientifiques de l'Institut Pasteur et de l'Inserm, en collaboration avec l'Université de Paris et l'hôpital Saint Louis (AP-HP) décrivent un nouveau mécanisme permettant de tuer efficacement et sélectivement ces cellules cancéreuses.

C'est en travaillant sur une toute autre maladie, l'[ulcère de Buruli](#), que les chercheurs de l'unité Immunobiologie de l'infection à l'Institut Pasteur ont fait cette découverte. Cette maladie tropicale négligée, causée par une bactérie (*Mycobacterium ulcerans*), provoque des nécroses cutanées parfois importantes et irréversibles. Ces lésions sont dues à la production par les bactéries d'une toxine appelée « mycolactone ». En 2017, cette même équipe a élucidé comment la production bactérienne de mycolactone dans la peau infectée entraîne les manifestations cliniques de l'ulcère de Buruli. Elle a découvert que la mycolactone agit en ciblant le translocon (Sec61).

Le translocon est un canal ancré dans la paroi d'un compartiment cellulaire appelé le réticulum endoplasmique qui joue un rôle crucial dans la synthèse d'un sous-groupe de protéines : celles qui sont destinées à être sécrétées. Le translocon permet le transport de ces protéines dans le réticulum endoplasmique et est un passage obligé vers la voie de sécrétion. En bloquant Sec61, la mycolactone retient ces protéines à l'intérieur de la cellule et entraîne leur dégradation par le protéasome, ce qui génère un stress qui peut évoluer vers un processus de mort programmée.

Grâce à des modèles murins et des tumeurs issues de biopsies de patients, les chercheurs ont démontré que la mycolactone était hautement toxique pour les plasmocytes du myélome multiple, y compris ceux devenus résistants aux inhibiteurs du protéasome, et ceci à doses non toxiques pour les autres cellules du corps. De plus, ils ont montré que la mycolactone et les inhibiteurs du protéasome avaient un effet synergique, potentialisant leurs effets anti-cancéreux respectifs.

« Cette étude apporte la preuve de concept que le translocon est une nouvelle cible thérapeutique du myélome multiple. La prochaine étape consistera à identifier des molécules médicamenteuses inhibant Sec61, qui pourraient constituer un nouveau traitement de ce cancer. Par ailleurs, nous allons étudier si cette cible pourrait être commune à d'autres cancers. » explique Caroline Demangel, responsable de l'unité Immunobiologie de l'infection à l'Institut Pasteur.

SOURCE

The Sec61 translocon is a therapeutic vulnerability in Multiple Myeloma, [EMBO Molecular Medicine](#), 11 janvier 2022

Antoine Domenger ^{1,2}, Caroline Choisy ³, Ludivine Baron ¹, Véronique Mayau ¹, Emeline Perthame⁴, Ludovic Deriano ⁵, Bertrand Arnulf ^{3,6}, Jean-Christophe Bories ³, Gilles Dadaglio ^{#1}, Caroline Demangel ^{#1}

¹ Unité 'Immunobiologie de l'Infection', Institut Pasteur, INSERM U1224, Université de Paris, 75015 Paris, France

² Université de Paris, Sorbonne Paris Cité, 75013 Paris, France

³ INSERM U976 Équipe 5, Institut de Recherche Saint Louis, Université de Paris, 75010 Paris, France

⁴ Bioinformatics and Biostatistics Hub, Institut Pasteur, Université de Paris, 75015 Paris, France

⁵ Unité 'Intégrité du Génome, Immunité et Cancer', Equipe Labellisée Ligue Contre Le Cancer, Institut Pasteur, INSERM U1223, Université de Paris, 75015 Paris, France

⁶ APHP Department of Immuno-Hematology, Hôpital Saint Louis, 75010 Paris, France

These authors contributed equally to this study

contact ---

Service de presse de l'Institut Pasteur

presse@pasteur.fr