

Mammographie aux rayons X : Tumeur de sein visualisée en vert, mamelon à gauche en jaune.

## VERS UNE NOUVELLE THERAPIE BIOLOGIQUE CIBLEE

# Soyons "FERM" contre le cancer du sein



**D**ans environ un tiers des cancers du sein, les cellules tumorales se développent et prolifèrent en réponse à l'activation anormalement élevée d'un récepteur appelé ErbB2 présent à leur surface. L'utilisation de la molécule FERM qui cible spécifiquement ce récepteur, bloque son activation et freine la prolifération des cellules tumorales mammaires portant l'espoir vers de nouvelles approches thérapeutiques.

Qui n'a jamais regardé "Il était une fois... La vie" ? Ce dessin animé qui résume si bien le fonctionnement du corps humain qui est régi par un équilibre subtil entre les différents éléments qui le composent.

La communication continue entre chacun de ces éléments et son environnement, que ce soit à l'échelle de la cellule, du tissu, de l'organe ou de l'organisme entier, est essentielle à la mise en place et au maintien de l'équilibre biologique. Cette communication repose sur des échanges de molécules solubles appelées **ligands**, dont la combinaison code à la cellule une information donnée de la même manière qu'une combinaison de mots dans une phrase nous donne une information. Ces signaux sont captés par les cellules grâce à des molécules présentes à leur surface appelées **récepteurs**. Lorsque ces récepteurs reconnaissent et lient leurs ligands spécifiques ils sont alors **"activés"** et transmettent à leur tour des informations à la machinerie cellulaire par une cascade de réactions chimiques codant des ordres précis, tel que la multiplication cellulaire puis son arrêt entre le début et la fin du développement d'un organe.

Malheureusement, tout n'est pas parfait dans le meilleur des mondes et il arrive que des cellules perdent le nord, se transforment en cellules tumorales qui n'écourent plus les ordres extérieurs et se multiplient de façon anarchique et illimitée conduisant au développement de cancers.

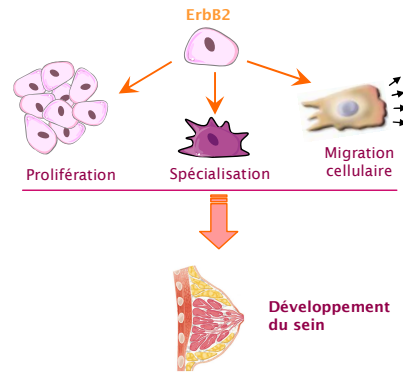
Le déséquilibre de concentration de nombreuses molécules peut être à l'origine de la transformation de certaines cellules en cellules tumorales et à la perte de contrôle de leurs échanges de signaux au sein d'un tissu. Concernant les cancers du sein, le récepteur appelé **ErbB2** ou **HER2** compte parmi les molécules les plus souvent montrées du doigt et demeure l'une des principales cibles thérapeutiques. Mais à quoi sert cette molécule dans les conditions normales ?

### ErbB2 : Une antenne de communication atypique.

A la différence de la plupart des récepteurs qui sont connus pour transmettre des informations vers l'intérieur des cellules suite à la reconnaissance de leurs ligands spécifiques, ErbB2 est assez particulier puisqu'il ne possède pas de ligand.

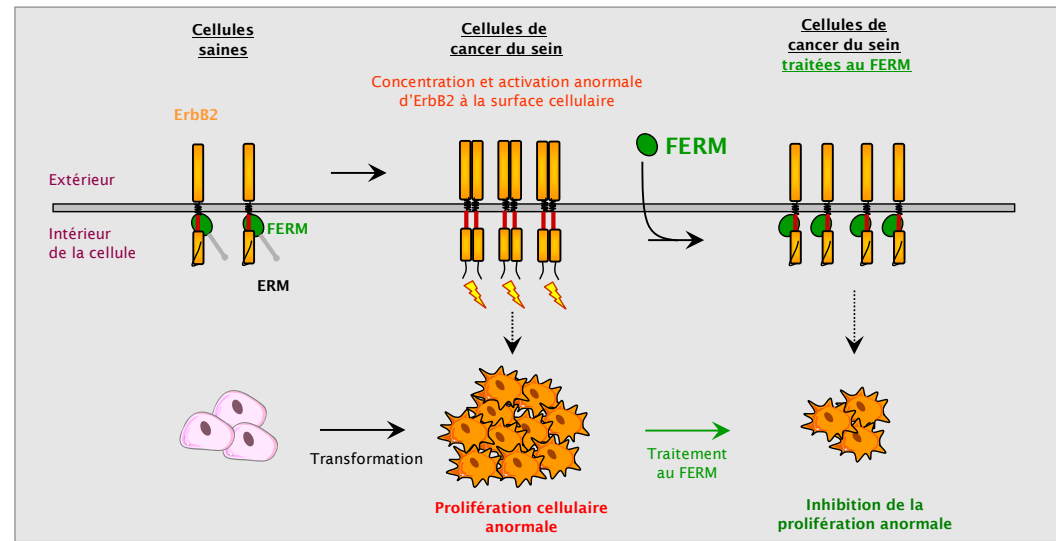
Dans les conditions physiologiques, ce récepteur n'est donc jamais "activé" seul mais en s'associant avec les membres de sa famille tout en potentialisant leur signalisation, jouant alors le rôle de "super-assistant".

Ce récepteur atypique contribue à la transmission de signaux qui régulent notamment la prolifération, la migration et la spécialisation des cellules. Il joue de ce fait un rôle important pendant le développement et la croissance de l'organisme où il est plus particulièrement impliqué dans le développement du sein. Nous comprenons alors aisément pourquoi sa dérégulation peut être à l'origine de cancers mammaires.



### Trop d'antennes brouille le signal !

Il arrive que certaines cellules, notamment au niveau du sein, se mettent à produire des molécules ErbB2 altérées ("mutées") ou en quantité anormalement élevée ("surexpression") à leur surface. Dans ces cellules, les récepteurs ErbB2 s'activent de façon anormale en s'associant entre eux en absence de signaux de croissance extérieurs. Ce phénomène conduit à une prolifération anarchique des cellules qui deviennent alors tumorales et perdent tout contrôle par l'organisme. Environ 30% des hyperplasies et carcinomes mammaires sont dus à une surexpression d'ErbB2 (tumeurs dites "HER2+"), et toutes les anomalies concernant cette molécule sont associées aux plus mauvais pronostics cliniques des cancers du sein.



Les cancers HER2+ peuvent actuellement être traités par l'administration d'un anticorps bloquant synthétique appelé Herceptin (ou Trastuzumab) en combinaison avec une chimiothérapie. Toutefois, seules 27 % des patientes répondent à ce traitement, d'où le constant besoin de rechercher des stratégies thérapeutiques complémentaires ou alternatives.

### Un garde du corps contre ErbB2 : Mieux vaut prévenir que guérir !

Des études récentes menées au sein de l'équipe du Dr Sandrine Bourdoulous (Institut Cochin, Paris) œuvrant à mieux comprendre le fonctionnement et la régulation de ce récepteur atypique, ont mis en lumière une nouvelle famille de partenaires d'ErbB2 qui semblent contrôler son activité physiologique. Il s'agit de la famille des molécules ERM présentes à l'intérieur des cellules et connues pour établir un lien entre les molécules de la surface et le squelette cellulaire. Ces molécules ERM se lient directement à ErbB2 par l'intermédiaire d'un sous domaine qu'elles ont en commun appelé **FERM**. Cette liaison du FERM à ErbB2 maintient ainsi ce récepteur dans un état inactif et contrôlant de cette manière son fonctionnement. Les molécules ERM semblent donc jouer un rôle de garde du corps des cellules en prévenant l'activation non contrôlée d'ErbB2.

### L'union fait la force des tumeurs

Lorsque les cellules sont dérégulées et qu'elles présentent une concentration anormalement élevée d'ErbB2 à leur surface (tumeurs HER2+), un déséquilibre se crée et il n'y a plus assez de gardes du corps pour maintenir ce récepteur dans un état inactif. ErbB2 est alors anormalement hyper-activé, envoyant à la cellule l'information de se multiplier et de proliférer malgré l'absence de signaux extérieurs.

### FERMer le signal ErbB2 : Un nouvel espoir thérapeutique

Une brillante idée est alors survenue : les cellules tumorales produisant beaucoup trop d'ErbB2 pour qu'il puisse être normalement contrôlé... donnons leur d'avantage de gardes du corps pour le neutraliser ! Il s'avère en effet que l'introduction dans les cellules du simple sous-domaine FERM des molécules ERM qui se fixe directement à ErbB2 permet de réduire fortement l'activation anormale de ce récepteur due à sa *surexpression* ou à une forme *mutée* cancérogène. De plus, lorsque cette molécule est produite sous forme soluble pénétrante pour la rendre administrable, l'utilisation de cette "molécule médicament" permet de réduire la prolifération de cellules de cancer du sein HER2+ de façon efficace. Cette découverte doit maintenant être complétée par des études chez la souris visant à étudier l'efficacité d'un traitement par le FERM sur le développement de cancers mammaires.

Alors que le cancer du sein est aujourd'hui l'une des premières causes de mortalité chez la femme, ces données très prometteuses ouvrent de nouvelles perspectives pour l'élaboration de nouveaux traitements basés sur le blocage ciblé de l'activation anormale d'ErbB2.

Ces travaux soutenus par l'ARC, ont fait l'objet d'une demande de dépôt de brevet européen et ont été récemment récompensés par le prix Ruban Rose Avenir 2009 décerné par l'Association "Le cancer du Sein, Parlons en" !

Projet : Étude des mécanismes d'activation et de régulation du récepteur ErbB2 : implications pour le traitement des cancers du sein.  
Rym Djerbi-bouillie.

