INFLAMMATION ET CANCER : L’ IDENTIFICATION DU RÔLE DU CUIVRE OUVRE LA VOIE À DE NOUVELLES APPLICATIONS THÉRAPEUTIQUES

Pour la première fois, des chercheurs de l’Institut Curie, du CNRS et de l’Inserm dévoilent une chaîne de réactions biochimiques jusque-là inconnue : elle implique le cuivre et conduit à des modifications métaboliques et épigénétiques qui activent l’inflammation et la progression tumorale. Mais ce n’est pas tout : l’équipe de recherche a élaboré un « prototype-médicament » capable d’atténuer tant les mécanismes d’inflammation que les processus potentiellement impliqués dans la dissémination métastatique. Publiés dans la revue Nature le 26 avril 2023, ces résultats laissent entrevoir de nouvelles opportunités thérapeutiques dans le contrôle de l’inflammation et du cancer.

L'inflammation est un processus biologique complexe qui permet l'élimination des pathogènes et la réparation des tissus endommagés. Cependant, une dérégulation du système immunitaire peut conduire à une inflammation incontrôlée qui entraîne des lésions et qui contribue à des processus pathologiques. C’est le cas du cancer où le rôle de l’inflammation est avéré dans la progression tumorale. Or, les mécanismes moléculaires sous-jacents à l’inflammation restent encore mal connus aujourd’hui et, de

fait, le développement de nouveaux médicaments représente un défi considérable.

En 2020 déjà, le Dr Raphaël Rodriguez, directeur de recherche au CNRS et chef de l' équipe « Chemical Biology » à l'Institut Curie (Equipe Labellisée Ligue Contre le Cancer) au laboratoire Chimie et biologie de la cellule (Institut Curie/ CNRS/ Inserm), avait apporté un éclairage nouveau sur un récepteur membranaire appelé CD44, qui marque la réponse immunitaire, l'inflammation et le cancer en particulier. Le chercheur et son équipe avaient ainsi montré que CD44 permettait le transport du fer dans la cellule , déclenchant alors une série de réactions conduisant à l'activation de gènes impliqués dans le processus métastatique. « Il s'agit là d'un phénomène de plasticité cellulaire que nous avons continué d'étudier avec l'implication d'autres métaux aussi internalisés grâce à CD44, en particulier le cuivre », explique le chercheur.

Le cuivre à l'origine de modifications épigénétiques

Aujourd'hui, avec ses collègues , le Dr Rodriguez vient de franchir une nouvelle étape. Les chercheurs ont en effet réussi à identifier une voie de signalisation impliquant le cuivre et conduisant à l'expression des gènes de l'inflammation dans les macrophages, des cellules qui sont présentes dans tous les tissus et qui jouent un rôle majeur dans la réponse immunitaire innée.

Une fois internalisé dans les macrophages, le cuivre pénètre dans les mitochondries (les organites responsables de la respiration cellulaire), où il catalyse l'oxydation du NADH en NAD+ (nicotinamide adénine dinucléotide, une molécule nécessaire à l'activité de certaines enzymes). L'augmentation de NAD+ dans les cellules permet l'activation d' autres enzymes, impliquées dans la production de métabolites essentiels à la régulation épigénétique. Ces métabolites permettent alors l'activation des gènes impliqués dans l' inflammation.

Inflammation et cancer : des mécanismes moléculaires communs

Les scientifiques ne se sont pas contentés de cette découverte : ils ont également conçu des molécules capables de se lier au cuivre, inspirées de la metformine . En les testant sur des modèles d'inflammation aigüe d'origine virale ou bacterienne, ils ont identifié qu' une molécule de synthèse dimère de la metformine, LCC-12 (aussi nommée Supformine), réduisait l'activation des macrophages et atténuait l'inflammation. « Nos travaux nous ont permis de développer un prototype de médicament qui inactive le cuivre

dans la machinerie métabolique de la cellule, bloquant ainsi l'expression des gènes impliqués dans l'inflammation », décrypte le Dr Rodriguez.

Pour finir, ils ont appliqué cette stratégie thérapeutique sur des cellules cancéreuses engagées dans une transition épithélio-mésenchymateuse . Là encore, la Supformine a mis un frein au mécanisme cellulaire et donc à la transformation des cellules. « Les gènes activés au sein des cellules cancéreuses ne sont pas les mêmes que ceux impliqués dans les cellules immunitaires, mais la réaction en chaîne qui conduit aux modifications épigénétiques est identique », explique le Dr Rodriguez. Ces résultats mettent ainsi en évidence le rôle du cuivre des cellules cancéreuses et leur capacité à adopter un caractère métastatique.

> *Le Dr Raphaël Rodriguez conclut : « Notre étude révèle finalement que les processus inflammatoires et cancéreux dépendent de mécanismes moléculaires semblables et pourraient donc bénéficier dans le futur de thérapies innovantes similaires, telles que celle testée avec le Supformine »*

INFORMATIONS COMPLÉMENTAIRES

Référence :
A druggable copper-signalling pathway that drives inflammation
Stéphanie Solier, Sebastian Müller, Tatiana Cañeque, Antoine Versini, Arnaud Mansart, Fabien Sindikubwabo, Leeroy Baron, Laila Emam, Pierre Gestraud, G. Dan Panto, Vincent Gandon, Christine Gaillet, Ting-Di Wu, Florent Dingli, Damarys Loew, Sylvain Baulande, Sylvère Durand, Valentin Sencio, Cyril Robil, François Trottein, David Péricat, Emmanuelle Näser, Céline Cougoule, Etienne Meunier, Anne-Laure Bègue, Hélène Salmon, Nicolas Manel, Alain Puisieux, Sarah Watson, Mark A. Dawson, Nicolas Servant, Guido Kroemer, Djillali Annane et Raphaël Rodriguez. Nature, 26 avril 2023.
https://doi.org/10.1038/s41586-023-06017-4

A propos de l'Institut Curie
L'Institut Curie, 1er centre français de lutte contre le cancer, associe un centre de recherche de renommée internationale et un ensemble hospitalier de pointe qui prend

en charge tous les cancers y compris les plus rares. Fondé en 1909 par Marie Curie, l'Institut Curie rassemble sur 3 sites (Paris, Saint-Cloud et Orsay) 3 700 chercheurs, médecins et soignants autour de ses 3 missions : soins, recherche et enseignement. Fondation reconnue d'utilité publique habilitée à recevoir des dons et des legs, l'Institut Curie peut, grâce au soutien de ses donateurs, accélérer les découvertes et ainsi améliorer les traitements et la qualité de vie des malades. Pour en savoir plus : curie.fr

A propos du CNRS

Le Centre national de la recherche scientifique est une institution publique de recherche parmi les plus reconnues et renommées au monde. Depuis plus de 80 ans, il répond à une exigence d'excellence au niveau de ses recrutements et développe des recherches pluri et interdisciplinaires sur tout le territoire, en Europe et à l'international. Orienté vers le bien commun, il contribue au progrès scientifique, économique, social et culturel de la France. Le CNRS, c'est avant tout 32 000 femmes et hommes et 200 métiers, dans 1000 laboratoires.
Pour plus d'information : www.cnrs.fr

A propos de l'Inserm

Créé en 1964, l'Inserm est un établissement public à caractère scientifique et technologique, placé sous la double tutelle du ministère de la Santé et du ministère de la Recherche. Dédié à la recherche biologique, médicale et à la santé humaine, il se positionne sur l'ensemble du parcours allant du laboratoire de recherche au lit du patient. Sur la scène internationale, il est le partenaire des plus grandes institutions engagées dans les défis et progrès scientifiques de ces domaines.