

Recherche sur les thérapies ciblées à Luxembourg

Texte: Dr Marc Diederich, PhD et Franck Morceau, PhD

Créé en 1994 par la «*Fondation de Recherche Cancer et Sang*», le *Laboratoire de Biologie Moléculaire et Cellulaire du Cancer* est implanté dans l'hôpital du Kirchberg au Luxembourg. Ses recherches portent sur les mécanismes cellulaires à l'origine du cancer et de son traitement.

La culture de cellules cancéreuses est le point de départ pour de nombreuses expérimentations.



Vic Fischbach

Le *Laboratoire de Biologie Moléculaire et Cellulaire du Cancer (LBMCC)* est un laboratoire privé à but non lucratif, financé par des organisations caritatives. La localisation de ce laboratoire au cœur de l'Europe lui a permis de développer de nombreux partenariats avec des universités européennes. Le *LBMCC* est également en collaboration avec différents centres de recherche à Toulouse, aux États-Unis ou encore en Corée du Sud, ce qui démontre son excellente intégration dans le monde scientifique international.

Une vingtaine de personnes, réparties en trois équipes, travaillent au *LBMCC*. Ils ont tous un but commun: décoder les cellules humaines pour comprendre les mécanismes déclenchant un cancer, et améliorer les thérapies de traitement.

L'apoptose – un mécanisme de mort cellulaire programmée

Un organisme humain est constitué de milliards de cellules qui sont imbriquées pour former les tissus des différents organes. Dans chaque tissu les cellules exercent une fonction spécifique (un neurone est une cellule nerveuse qui transmet des informations au cerveau, un hépatocyte est une cellule du foie qui élimine les toxines, etc.): on parle alors de cellules différenciées. Avant de devenir des cellules différenciées et d'exercer un rôle précis, les cellules existent sous forme de cellules souches, stockées dans différents endroits de l'organisme. Ces cellules souches ont une grande capacité à se diviser, à se multiplier afin de préserver un stock de cellules de rechange. En se différenciant, elles permettent le renouvellement continu et contrôlé de tous les tissus de l'organisme. Une fois différenciées les cellules perdent la capacité de se diviser et, après une période plus ou moins longue d'activité, celles-ci meurent selon un programme génétique bien établi, appelé apoptose. Ainsi, le cycle



Vir Fischbach

Le laboratoire LBMCC dispose de microscopes de pointe.

« division - différenciation - apoptose » permet d'assurer le fonctionnement des organes, grâce au renouvellement des cellules. Dans le cas d'un cancer, l'organe n'exerce plus sa fonction normalement, car les cellules qui le constituent, ont conservé leur capacité de division, sont souvent incapables de se différencier totalement et surtout, ne répondent plus au programme de mort cellulaire. Au contraire, ces cellules prolifèrent pour constituer la tumeur, elles sont incapables d'exercer une fonction physiologique et elles sont douées d'immortalité. Dans le but de développer des traitements plus efficaces, les chercheurs du LBMCC tentent de décoder les causes de ces dérèglements, qui touchent la prolifération, la différenciation et la mort programmée des cellules.

Donner une fonctionnalité aux cellules cancéreuses et limiter leur multiplication

L'équipe *Anémie du Cancer, Inflammation et Hématopoïèse* étudie la thérapie de différenciation. Une voie thérapeutique intéressante est de provoquer la différenciation des cellules cancéreuses par un traitement approprié. Cette thérapie a pour objectif de redonner une fonctionnalité à la cellule cancéreuse au sein du tissu malade, tout en limitant du même coup sa capacité de prolifération. C'est le cas par exemple d'un certain type de leucémie (cancer du sang) dont les cellules indifférenciées peuvent être différenciées par un traitement à l'acide rétinol. Ceci a pour avantage d'utiliser des doses moins toxiques de médicaments anticancéreux, et de limiter les effets secondaires d'une chimiothérapie plus agressive pour le patient. Cette équipe étudie également l'impact des réactions inflammatoires dues au cancer ou aux chimiothérapies sur la différenciation des cellules saines, notamment sur la formation des globules rouges¹⁻⁹.

Réparer les cellules cancéreuses au niveau des gènes

L'équipe *Épigénétique et Cancer* étudie les rôles, mécanismes et propriétés thérapeutiques des molécules ciblant des phénomènes épigénétiques dans les cellules cancéreuses¹⁰. Le dérèglement des mécanismes de division cellulaire, de différenciation et de mort qui conduit à la cancérisation est lié à des modifications au plus profond de la cellule, au niveau des gènes. Il peut s'agir de mutations génétiques qui entraînent des modifications dans la structure même du gène (la séquence d'ADN) ou de changements épigénétiques, c'est-à-dire au niveau de biomolécules associées à l'ADN et qui contribuent au fonctionnement des gènes. Comme les altérations épigénétiques peuvent avoir des effets tout aussi graves que les mutations, le but de l'équipe est d'étudier la capacité de nouvelles molécules d'origine naturelle ou de synthèse et à réparer ces altérations dans les cellules cancéreuses. La

recherche de médicaments anticancéreux ciblant les aberrations épigénétiques est une voie très prometteuse.

Arrêter les inflammations chroniques à l'origine de cancers et engendrées par les tumeurs cancéreuses

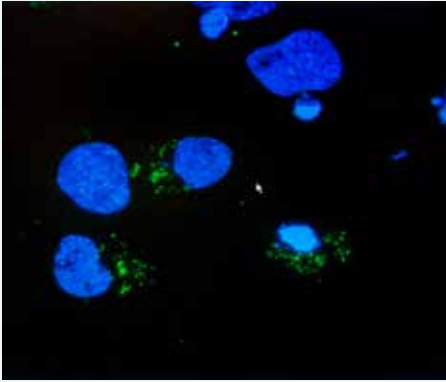
L'équipe *Développement préclinique de composés d'origine naturelle* évalue l'impact de composés naturels sur les médiateurs de l'inflammation dans la modulation de l'apoptose ou la survie des cellules cancéreuses. De quoi s'agit-il? Outre ses effets sur la différenciation cellulaire, il est bien établi que l'inflammation chronique joue un rôle important dans l'initiation de la cancérisation. Les tumeurs elles-mêmes entraînent une inflammation chronique, car les cellules cancéreuses expriment de nombreuses molécules pro-inflammatoires, qui se retrouvent également dans le micro-environnement tumoral. Ainsi, l'inflammation due au cancer va favoriser la prolifération des cellules cancéreuses et bloquer le programme de mort par apoptose, ce qui maintient le développement tumoral. Ces chercheurs travaillent actuellement sur des molécules dérivées de glycosides cardiaques¹¹ ou encore des composés organo-sulfurés¹², qui possèdent de puissantes propriétés anti-inflammatoires. L'objectif est de mieux comprendre les mécanismes d'action de ces molécules anti-inflammatoires et de mettre en évidence leur activité anticancéreuse.

Identifier de nouveaux biomarqueurs du cancer, permettant un diagnostic précoce et spécifique

Pour ses projets scientifiques, le LBMCC met l'accent sur l'étude des voies de signalisation intracellulaires et les mécanismes moléculaires impliqués dans l'apparition, la progression et la maintenance du phénotype cancéreux. Le but en est d'identifier de nouveaux biomarqueurs du cancer et de nouvelles cibles thérapeutiques ou >

Une pipette avec bandelette d'analyse pour tester des traitements applicables chez le patient.





Cellules cancéreuses colorées de vert et de bleu.

druggable targets. Les biomarqueurs sont des molécules de l'organisme au niveau des cellules. Leur niveau d'expression ou d'activité permet de prévoir le développement d'une pathologie comme un cancer, ou de diagnostiquer une maladie. Par exemple, la mutation de la protéine « suppresseur de tumeur » *P53*¹³ est un biomarqueur qui permet de prévoir le développement d'un cancer héréditaire du sein. La découverte de nouveaux biomarqueurs permettrait de diagnostiquer des cancers plus précocement et plus spécifiquement. Les biomarqueurs étant impliqués dans les mécanismes de cancérisation, ils constituent des cibles thérapeutiques pour des médicaments très spécifiques. Il s'agit de mieux centrer les traitements sur les cellules cancéreuses en évitant de toucher les cellules saines. La finalité de cette approche est de développer de nouveaux concepts médicamenteux contre le cancer^{1, 10, 14, 15}.

Étudier de nouveaux mécanismes provoquant la mort de cellules cancéreuses

En effet, la diminution de la sensibilité envers la mort cellulaire programmée appelée « apoptose » est une caractéristique majeure des cellules cancéreuses qui, de fait, ne meurent pas, contrairement aux cellules saines. Leur résistance à l'apoptose constitue ainsi l'une des premières causes de l'échec chimio-thérapeutique. En effet la plupart des traitements cliniques anti-cancéreux sont supposés induire l'apoptose des cellules cancéreuses. Plus récemment, le *LBMCC* a contribué à l'étude de nombreux autres mécanismes de mort cellulaire entraînant également la « disparition » de la cellule cancéreuse^{16, 17}. La dissection des événements moléculaires impliqués a permis de dévoiler clairement des liens avec différentes réactions biochimiques spécifiques qui se déroulent en cascade au sein de la cellule cancéreuse. Ces cascades de réactions constituent des « voies de signalisation » permettant de désigner de nouvelles cibles médicamenteuses intéressantes¹⁸. On étudie activement le *Cross-talk* entre les différentes voies de la mort cellulaire¹⁹, permettant le passage d'une modalité de mort cellulaire à

une autre. Pratiquer la « dissection moléculaire » des mécanismes, et élucider les voies non-canoniques d'induction de la mort cellulaire par de nouveaux agents anticancéreux, permettra en effet à l'avenir de créer de nouveaux modes d'intervention thérapeutique. Le but en est d'éliminer efficacement un cancer avéré. Il s'agit de relancer un programme de mort cellulaire en ciblant spécifiquement les cellules cancéreuses. Les cancers les plus étudiés actuellement au *LBMCC* sont les leucémies²⁰ et le neuroblastome, un type de cancer infantile qui prend naissance dans les cellules nerveuses immatures du système nerveux et apparaît le plus souvent dans les glandes surrénales situées au-dessus des reins²¹.

Étudier les cellules cancéreuses humaines et appliquer les résultats sur des modèles animaux

Pour atteindre ses objectifs, le *LBMCC* intègre deux approches principales. Il effectue son enquête sur un large échantillon de modèles de cellules cancéreuses humaines. Celles-ci sont soit cultivées, soit directement prélevées chez les patients atteints de cancers et stockées en biobanques. D'autre part, le *LBMCC* applique les résultats sur des modèles animaux, notamment le poisson-zèbre. Ainsi les études du *LBMCC* ont contribué à élucider des composés naturels (par exemple, des polyphénols²², des polysulfures dérivés d'ail²³ et glycosides cardiaques^{11, 24, 25}), capables de relancer des mécanismes de mort cellulaire (comme l'apoptose, l'autophagie ou des formes régulées de nécrose)¹⁶.

Développer des médicaments à base de plantes ou d'animaux marins

Par ailleurs un deuxième volet de recherche se concentre sur l'étude des mécanismes épigénétiques et de leurs rôles dans le développement du cancer. Dans ce contexte on s'intéresse également aux nouveaux agents anticancéreux, capables de cibler ces modifications¹⁰. Cette recherche s'intéresse aussi bien aux altérations épigénétiques des biomolécules associées à l'*ADN*^{26, 27} qu'aux profils d'expression des gènes dans les cellules cancéreuses comparées aux cellules saines. Le but en est d'établir des biomarqueurs pour le diagnostic, la thérapie et la prévention du cancer. Cet axe de recherche permet également l'identification de nouveaux composés à potentiel thérapeutique, appelés « modulateurs épigénétiques », à partir de sources naturelles, principalement des plantes mais aussi des animaux marins comme les éponges²⁸, ou de leurs dérivés synthétiques présentant des activités anti-cancéreuses.

En tout et pour tout, ces axes de recherche du *LBMCC* visent à optimiser les thérapies anti-cancéreuses par le développement de nouvelles approches thérapeutiques à Luxembourg et en collaboration avec des centres de recherche internationaux. ♦

Références:

- 1 F. Morceau, S. Chateauvieux, M. Orsini, A. Trecul, M. Dicato, M. Diederich, Natural compounds and pharmaceuticals reprogram leukemia cell differentiation pathways, *Biotechnol. Adv.* 33(6 Pt 1) (2015) 785-97.
- 2 A. Trecul, F. Morceau, A. Gaigneaux, M. Schnekenburger, M. Dicato, M. Diederich, Valproic acid regulates erythromegakaryocytic differentiation through the modulation of transcription factors and microRNA regulatory micro-networks, *Biochem. Pharmacol.* 92(2) (2014) 299-311.
- 3 C. Grigorakaki, F. Morceau, S. Chateauvieux, M. Dicato, M. Diederich, Tumor necrosis factor alpha-mediated inhibition of erythropoiesis involves GATA-1/GATA-2 balance impairment and PU.1 over-expression, *Biochem. Pharmacol.* 82(2) (2011) 156-66.
- 4 S. Chateauvieux, C. Grigorakaki, F. Morceau, M. Dicato, M. Diederich, Erythropoietin, erythropoiesis and beyond, *Biochem. Pharmacol.* 82(10) (2011) 1291-303.
- 5 S. Chateauvieux, S. Eifes, F. Morceau, C. Grigorakaki, M. Schnekenburger, E. Henry, M. Dicato, M. Diederich, Valproic acid perturbs hematopoietic homeostasis by inhibition of erythroid differentiation and activation of the myelo-monocytic pathway, *Biochem. Pharmacol.* 81(4) (2011) 498-509.
- 6 F. Morceau, M. Dicato, M. Diederich, Pro-inflammatory cytokine-mediated anemia: regarding molecular mechanisms of erythropoiesis, *Mediators Inflamm.* 2009 (2009) 405016.
- 7 I. Buck, F. Morceau, C. Grigorakaki, M. Dicato, M. Diederich, Linking anemia to inflammation and cancer: the crucial role of TNFalpha, *Biochem. Pharmacol.* 77(10) (2009) 1572-9.
- 8 I. Buck, F. Morceau, S. Cristofanon, C. Heintz, S. Chateauvieux, S. Reuter, M. Dicato, M. Diederich, Tumor necrosis factor alpha inhibits erythroid differentiation in human erythropoietin-dependent cells involving p38 MAPK pathway, GATA-1 and FO-G1 downregulation and GATA-2 upregulation, *Biochem. Pharmacol.* 76(10) (2008) 1229-39.
- 9 F. Morceau, C. Dupont, V. Palissot, P. Borde-Chiche, C. Trentesaux, M. Dicato, M. Diederich, GTP-mediated differentiation of the human K562 cell line: transient overexpression of GATA-1 and stabilization of the gamma-globin mRNA, *Leukemia* 14(9) (2000) 1589-97.
- 10 M. Schnekenburger, M. Dicato, M. Diederich, Plant-derived epigenetic modulators for cancer treatment and prevention, *Biotechnol. Adv.* 32(6) (2014) 1123-32.
- 11 M. Diederich, F. Muller, C. Cerella, Cardiac glycosides: From molecular targets to immunogenic cell death, *Biochem. Pharmacol.* (2016).
- 12 E. Yagdi, C. Cerella, M. Dicato, M. Diederich, Garlic-derived natural polysulfanes as hydrogen sulfide donors: Friend or foe?, *Food Chem. Toxicol.* 95 (2016) 219-33.
- 13 S. Gonfioni, V. Iannizzotto, E. Maiani, G. Bellusi, S. Ciccone, M. Diederich, P53 and Sirt1: routes of metabolism and genome stability, *Biochem. Pharmacol.* 92(1) (2014) 149-56.
- 14 C. Cerella, M.H. Teiten, F. Radogna, M. Dicato, M. Diederich, From nature to bedside: pro-survival and cell death mechanisms as therapeutic targets in cancer treatment, *Biotechnol. Adv.* 32(6) (2014) 1111-22.
- 15 M. Schumacher, M. Kelkel, M. Dicato, M. Diederich, Gold from the sea: marine compounds as inhibitors of the hallmarks of cancer, *Biotechnol. Adv.* 29(5) (2011) 531-47.
- 16 B. Orlikova, M. Dicato, M. Diederich, 1,000 Ways to die: natural compounds modulate non-canonical cell death pathways in cancer cells, *Phytochem. Rev.* 13(1) (2013) 277-293.
- 17 B. Orlikova, M. Diederich, Power from the garden: plant compounds as inhibitors of the hallmarks of cancer, *Curr. Med. Chem.* 19(14) (2012) 2061-87.
- 18 M. Diederich, C. Cerella, Non-canonical programmed cell death mechanisms triggered by natural compounds, *Semin. Cancer Biol.* (2016).
- 19 F. Radogna, M. Dicato, M. Diederich, Cancer-type-specific crosstalk between autophagy, necroptosis and apoptosis as a pharmacological target, *Biochem. Pharmacol.* 94(1) (2015) 1-11.
- 20 C. Florean, M. Schnekenburger, C. Grandjenette, M. Dicato, M. Diederich, Epigenomics of leukemia: from mechanisms to therapeutic applications, *Epigenomics* 3(5) (2011) 581-609.
- 21 F. Radogna, C. Cerella, A. Gaigneaux, C. Christov, M. Dicato, M. Diederich, Cell type-dependent ROS and mitophagy response leads to apoptosis or necroptosis in neuroblastoma, *Oncogene* 35(29) (2016) 3839-53.
- 22 J.C. Menezes, B. Orlikova, F. Morceau, M. Diederich, Natural and Synthetic Flavonoids: Structure-Activity Relationship and Chemotherapeutic Potential for the Treatment of Leukemia, *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 56 Suppl 1 (2016) 54-528.
- 23 C. Cerella, M. Dicato, C. Jacob, M. Diederich, Chemical properties and mechanisms determining the anti-cancer action of garlic-derived organic sulfur compounds, *Anticancer Agents Med. Chem.* 11(3) (2011) 267-71.
- 24 M. Slingerland, C. Cerella, H.J. Guchelaar, M. Diederich, H. Gelderblom, Cardiac glycosides in cancer therapy: from preclinical investigations towards clinical trials, *Invest. New Drugs* 31(4) (2013) 1087-94.
- 25 C. Cerella, M. Dicato, M. Diederich, Assembling the puzzle of anti-cancer mechanisms triggered by cardiac glycosides, *Mitochondrion* 13(3) (2013) 225-34.
- 26 C. Seidel, C. Florean, M. Schnekenburger, M. Dicato, M. Diederich, Chromatin-modifying agents in anti-cancer therapy, *Biochimie* 94(11) (2012) 2264-79.
- 27 C. Seidel, M. Schnekenburger, M. Dicato, M. Diederich, Histone deacetylase modulators provided by Mother Nature, *Genes Nutr.* 7(3) (2012) 357-67.
- 28 M. Schnekenburger, M. Dicato, M. Diederich, Epigenetic modulators from « The Big Blue »: a treasure to fight against cancer, *Cancer Lett.* 351(2) (2014) 182-97.