



UNIVERSITÉ
DE GENÈVE

COMMUNIQUÉ DE PRESSE

Genève | 17 février 2022

Inserm



Vaincre les cellules leucémiques en les privant d'énergie

Une équipe franco-suisse incluant des scientifiques de l'UNIGE a découvert comment déclencher l'apoptose des cellules leucémiques en perturbant leur mécanisme de maintien énergétique.

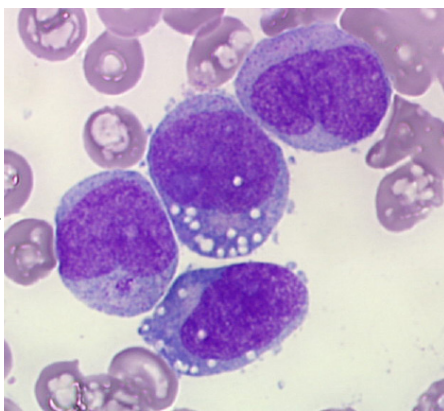
Les leucémies aiguës myéloïdes, qui affectent les cellules du sang et de la moelle osseuse, font partie des formes de cancer les plus mortelles. Plus de la moitié des malades de moins de 60 ans en meurent. Cette proportion s'élève à 85% pour les malades de plus de 60 ans. Une équipe de l'Université de Genève (UNIGE) et de l'Inserm¹ a identifié un mécanisme énergétique inconnu jusqu'ici qui pourrait permettre la mise au point de nouveaux traitements. L'activation sélective d'AMPK, un enzyme clé de l'équilibre énergétique des cellules tumorales, conduirait à la mort de ces cellules au travers de l'activation d'une réponse de la cellule au stress. Les scientifiques ont ensuite réussi à exploiter cette faille énergétique avec succès dans un modèle animal de la maladie. Une combinaison de deux médicaments — dont l'un est déjà sur le marché — s'est en effet révélée prometteuse. Cependant, son efficacité doit encore être confirmée sur les cellules souches leucémiques capables d'échapper à de nombreux traitements pour ensuite redémarrer la croissance tumorale. Ces résultats sont à découvrir dans la revue *Cell Reports*.

Jérôme Tamburini, professeur associé au Département de médecine et au Centre de recherche translationnel en onco-hématologie (CRTOH) de la Faculté de médecine de l'UNIGE ainsi qu'au Swiss Cancer Center Léman (SCCL) et professeur à Université de Paris, travaille sur les mécanismes énergétiques des cellules tumorales dans les leucémies aiguës myéloïdes. Il s'intéresse particulièrement à une voie de signalisation cellulaire nommée AMPK. «AMPK est le principal détecteur du niveau énergétique des cellules», explique Jérôme Tamburini. «Cette voie s'active en cas de carence en énergie et enclenche alors un processus de dégradation de certains nutriments situés dans les cellules — le catabolisme — afin de produire l'énergie nécessaire.» Sans énergie, aucune cellule ne peut survivre. Serait-il alors possible de manipuler sélectivement ce mécanisme dans les cellules tumorales pour provoquer leur destruction, tout en préservant les cellules saines?

En 2015, Jérôme Tamburini et ses collègues de l'Inserm à l'Institut Cochin à Paris avaient participé au développement avec le laboratoire GlaxoSmithKline (GSK) d'un composé pharmacologique — GSK621 — qui s'était avéré un excellent activateur d'AMPK in vitro. «Après cette première preuve de principe, il nous fallait décrypter les mécanismes biochimiques à l'œuvre afin de les comprendre en détails, et en

1. Plusieurs laboratoires ont été impliqués dont l'Institut Cochin (Inserm/CNRS/Université de Paris), le Centre de recherche en cancérologie de Lyon (Inserm/CNRS/Université Claude Bernard Lyon 1/Centre Léon Bérard) et le Centre de recherche en cancérologie de Toulouse (Inserm/CNRS/Université Toulouse III – Paul Sabatier).

© Jérôme Tamburini / UNIGE



L'activation sélective de l'enzyme AMPK conduirait à la mort des cellules leucémiques (en violet sur cette image).

Illustrations haute définition

particulier quelles étaient les voies cellulaires activées par ce composé dans les cellules leucémiques, premier pas pour espérer ensuite exploiter ce phénomène à des fins thérapeutiques», explique Jérôme Tamburini.

Une combinaison efficace de deux médicaments

Dans cette nouvelle étude, les scientifiques ont d'abord analysé l'expression des gènes de cellules tumorales humaines. Cela a permis d'identifier une enzyme, PERK, qui était particulièrement activée en réponse à la présence de GSK621. Or, PERK est un élément clé de la réponse au stress du réticulum endoplasmique, une structure intracellulaire spécialisée dans le métabolisme des protéides et des lipides. «L'activation d'AMPK déclenche ainsi celle de PERK, puis une chaîne de réactions aboutissant à l'apoptose, la mort programmée de la cellule», détaille Jérôme Tamburini. «De plus, l'activation d'AMPK grâce au GSK621 permet d'augmenter le ciblage des cellules leucémiques par un autre composé pharmacologique, le venetoclax, aujourd'hui largement utilisé pour soigner les leucémies aiguës myéloïdes mais avec une efficacité limitée lorsqu'utilisé seul.»

Les scientifiques ont combiné ces deux médicaments chez des souris porteuses de cellules tumorales humaines et observé que la conjonction de ces deux composants permettait de contrôler le développement tumoral de manière bien plus efficace que lorsqu'un seul des deux était utilisé. Si GSK621 n'a pas été conçu pour devenir un médicament, d'autres produits actuellement en phase d'essais cliniques pour lutter contre les maladies métaboliques activent la voie AMPK. «Comprendre le mécanisme impliqué a mis en lumière des cibles thérapeutiques potentielles inconnues jusqu'ici», explique Jérôme Tamburini. «Nous allons maintenant pouvoir passer en revue tous les médicaments connus pour avoir un effet sur ces éléments et déterminer quelles seraient les combinaisons les plus efficaces.»

Qu'en est-il des cellules souches leucémiques ?

Les cellules souches leucémiques constituent une petite population de cellules au sein de la tumeur qui ne se détecte que par sa capacité à propager à nouveau la tumeur après un traitement initialement efficace. Principale cause de rechute, ces cellules particulières ne sont sensibles qu'à très peu de thérapies habituellement utilisées dans les leucémies et les preuves manquent encore pour déterminer l'effet qu'aurait sur elles l'activation massive d'AMPK. «Avant de tester sur l'être humain des combinaisons médicamenteuses visant ce mécanisme AMPK/PERK, nous devons déterminer leur effet sur les cellules souches leucémiques», concluent les auteurs.

contact

Jérôme Tamburini

Professeur associé

Département de médecine
Centre de recherche translationnelle en onco-hématologie
Faculté de médecine

Swiss Cancer Center Léman

+41 22 379 52 97

Jerome.TamburiniBonnefoy@unige.ch

DOI: [10.1016/j.celrep.2021.110197](https://doi.org/10.1016/j.celrep.2021.110197)

UNIVERSITÉ DE GENÈVE

Service de communication

24 rue du Général-Dufour
CH-1211 Genève 4

Tél. +41 22 379 77 17

media@unige.ch

www.unige.ch

A propos de l'Université de Genève

L'Université de Genève (UNIGE) se classe aujourd'hui parmi les 100 meilleures universités au monde. Fondée en 1559 par Jean Calvin et Théodore de Bèze, elle accueille près de 19'000 étudiant-es dans ses neuf facultés et treize centres interfacultaires. Reconnue internationalement pour la qualité de sa recherche, elle est aussi membre de la Ligue européenne des universités de recherche (LERU). Elle renforce constamment ses liens avec les organisations internationales et non gouvernementales présentes à Genève, l'une des capitales mondiales du multilatéralisme. L'UNIGE poursuit trois missions : l'enseignement, la recherche et le service à la cité.

www.unige.ch

A propos de l'Université de Paris

Université de recherche intensive pluridisciplinaire, labellisée «Initiative d'Excellence», Université de Paris se hisse au meilleur niveau international grâce à sa recherche, à la diversité de ses parcours de formation, à son soutien à l'innovation, et à sa participation active à la construction de l'espace européen de la recherche et de la formation. Université de Paris est composée de trois Facultés (Santé, Sciences et Sociétés et Humanités), d'un établissement-composante, l'Institut de physique du globe de Paris et un organisme de recherche partenaire, l'Institut Pasteur. Université de Paris compte 63 000 étudiants, 7 500 enseignants-chercheurs et chercheurs, 21 écoles doctorales et 119 unités de recherche.

www.u-paris.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.

www.inserm.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 inter disciplinaires 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. Ses 1000 laboratoires, pour la plupart communs avec des universités, des écoles et d'autres organismes de recherche, représentent plus de 120 000 personnes ; ils font progresser les connaissances en explorant le vivant, la matière, l'Univers et le fonctionnement des sociétés humaines.

Le lien étroit qu'il tisse entre ses activités de recherche et leur transfert vers la société fait de lui aujourd'hui un acteur clé de l'innovation. Le partenariat avec les entreprises est le socle de sa politique de valorisation. Il se décline notamment via près de 200 structures communes avec des acteurs industriels et par la création d'une centaine de start-up chaque année, témoignant du potentiel économique de ses travaux de recherche. Le CNRS rend accessible les travaux et les données de la recherche ; ce partage du savoir vise différents publics : communautés scientifiques, médias, décideurs, acteurs économiques et grand public. Pour plus d'information: www.cnrs.fr