

Communiqué de presse, le 11 décembre 2012

## Une combinaison de thérapies ciblées contourne la résistance du cancer du sein métastatique

Des chercheurs du Friedrich Miescher Institute for Biomedical Research à Bâle en collaboration avec un partenaire industriel ont découvert un mécanisme de résistance du cancer du sein métastatique et suggèrent une combinaison de thérapies ciblées pour le contourner. Ces résultats ont été publiés dans le dernier numéro de la prestigieuse revue *Cancer Cell*.

Le cancer du sein dit triple-négatif est caractérisé par l'absence de trois marqueurs couramment utilisés en clinique pour aider aux diagnostics des cancers du sein, les cellules cancéreuses sont dénuées de récepteur des œstrogènes, de récepteur de la progestérone et ne surexpriment pas l'oncogène HER2/Neu. L'absence de ces trois marqueurs a été associée à un haut risque de développement des métastases, et aucune thérapie ciblée n'est disponible à ce jour pour les patients présentant ce cancer du sein. Les mécanismes moléculaires impliqués dans ce type de cancer sont encore peu connus, une meilleure compréhension de ceux-ci est nécessaire pour améliorer les options de traitement pour les patientes.

Des scientifiques de l'Institut Friedrich Miescher pour la Recherche Biomédicale (FMI) et les Instituts Novartis pour la Recherche Biomédicale (NIBR) à Bâle ont découvert de nouveaux mécanismes moléculaires impliqués dans le cancer du sein triple-négatif. Dans le numéro d'aujourd'hui de la prestigieuse revue scientifique *Cancer Cell*, ils montrent en détail comment se développe la résistance aux traitements et comment une combinaison de thérapies ciblées peut contourner cette résistance.

Une des voies de signalisation les plus activées dans le cancer est la voie PI3K. La protéine PI3K, une kinase lipidique, est mutée dans de nombreux cancers. Plus de 26 inhibiteurs de la voie de signalisation PI3K (médicaments qui bloquent la PI3K) sont actuellement évalués dans des essais cliniques du cancer dans différents pays du monde. Malheureusement, malgré l'efficacité initiale de ces thérapies anticancéreuses ciblées, les cellules cancéreuses deviennent souvent résistantes aux traitements, puis progressent pour former des métastases. Le groupe de Mohamed Bentires-Alj a trouvé que les cellules cancéreuses mammaires utilisent l'activation d'une voie de signalisation parallèle appelée la voie JAK2/STAT5 pour échapper au blocage de la PI3K et développer cette résistance. Cette voie de signalisation parallèle contribue à la prolifération et à la migration des cellules cancéreuses en activant un facteur sécrété appelé Interleukine 8 (IL8). Ce mécanisme de résistance apparaît en particulier dans le cancer du sein triple-négatif. Les travaux précliniques de ces chercheurs bâlois montrent que le blocage simultané des deux voies de signalisation PI3K et JAK2/STAT5 empêche le développement de résistance dans des modèles murins du cancer, réduisant la formation de métastases et prolongeant la survie.

Cette découverte fondamentale génère de nouveaux espoirs pour le traitement du cancer du sein triple-négatif. L'étape déterminante sera l'évaluation de cette combinaison d'inhibiteurs de PI3K et de JAK2/STAT5 lors des essais cliniques.

"Pour développer des stratégies thérapeutiques efficaces et moins toxiques, il est crucial de comprendre les mécanismes moléculaires et cellulaires qui gouvernent les cellules cancéreuses ainsi que les attributs des métastases. Cette découverte montre comment des recherches fondamentales peuvent aboutir à des applications biomédicales" commente le Dr. M. Bentires-Alj. Ces travaux illustrent comment un laboratoire de recherche académique peut travailler avec des chercheurs de l'industrie pour répondre à un besoin médicale au bénéfice des patients.

### Contact

Dr. Mohamed Bentires-Alj, Bentires-alj@fmi.ch, Tel. +41 61 697 40 48

Sandra Ziegler Handschin  
Communications  
Maulbeerstrasse 66  
CH-4058 Basel

T +41 61 696 15 39  
F +41 61 697 39 76

sandra.ziegler@fmi.ch  
www.fmi.ch

**Publication originale:**

Britschgi A, Andraos R, Brinkhaus H, Klebba I, Romanet V, Müller U, Murakami M, Radimerski T, Bentires-Alj M. (2012) JAK2/STAT5 inhibition circumvents resistance to PI3K/mTOR blockade: A rationale for cotargeting these pathways in metastatic breast cancer. *Cancer Cell*

**About the FMI**

L'institut Friedrich Miescher Institute for Biomedical Research (FMI), basé à Bâle, Suisse, est un centre de recherche fondamentale de renommée mondiale dans les sciences de la vie. Il a été fondé en 1970 par un effort conjoint de deux compagnies pharmaceutiques baloises et maintenant est financé par la Novartis Research Foundation. Le FMI est dédié à la recherche biomédicale fondamentale. Les domaines de recherches sont la neurobiologie, les mécanismes du cancer qui incluent les voies de signalisation, et l'épigénétique du développement des cellules souches et de la différenciation cellulaire. L'institut compte 320 collaborateurs. Le FMI offre une formation dans la recherche biomédicale aux étudiants doctorants et aux postdocs du monde entier. De plus, le FMI est affilié à l'université de Bâle. Depuis 2004, la directrice du FMI est le Prof. Susan Gasser.