



L'anthrax contre LE CANCER DE LA VESSIE

Des résultats surprenants montrent qu'une protéine hybride contenant la puissante toxine de l'anthrax cible spécifiquement les cellules cancéreuses de la vessie et provoque leur élimination.

PRINCIPALEMENT LIÉ AU TABAGISME

On en parle rarement, mais le cancer de la vessie est la quatrième cause de cancer la plus fréquemment diagnostiquée chez les hommes canadiens (8,1 % des nouveaux cas en 2019) et la neuvième cause chez les femmes (2,5 % des nouveaux cas). Les études indiquent que dans la moitié des cas, ces cancers de la vessie sont directement causés par le tabagisme : les fumeurs ont en effet environ quatre fois plus de risque de développer ce cancer comparativement aux non-fumeurs, conséquence de l'exposition répétée de la paroi de la vessie aux nombreux composés toxiques du tabac qui sont éliminés par l'urine⁽¹⁾.

DIFFICILE À TRAITER

Comme tous les cancers, le traitement du cancer de la vessie dépend du stade de la tumeur et de son agressivité. Les cancers de stades précoces peuvent être traités par résection transurétrale de la tumeur (la tumeur est excisée en passant par l'urètre), suivie d'un traitement local (à l'intérieur de la vessie) par chimiothérapie (mitomycine) ou par immunothérapie en utilisant le bacille de Calmette-Guérin (BCG) pour stimuler le système immunitaire et empêcher la récurrence du cancer.

Malheureusement, ces traitements ne sont pas parfaits et il y a récurrence du cancer chez environ 70 % des patients diagnostiqués, avec jusqu'à 20 % d'entre eux qui vont ultimement développer un cancer de la vessie invasif nécessitant une cystectomie (résection de la vessie en partie ou en totalité) et une chimiothérapie systémique. De nouvelles approches thérapeutiques sont donc clairement requises afin d'améliorer le traitement de ce cancer, d'autant plus qu'il y a actuellement une pénurie de BCG en raison d'une forte demande au niveau mondial.

TRAITEMENT CIBLÉ

On sait depuis plusieurs années que les cellules cancéreuses de la vessie expriment à leur surface des quantités anormalement élevées de récepteurs au facteur de croissance à l'EGF (EGFR).

Ces récepteurs représentent donc une cible idéale pour attaquer spécifiquement les cellules cancéreuses, sans interférer avec la fonction des cellules normales.

Des chercheurs américains ont eu l'idée d'utiliser cette caractéristique pour éliminer spécifiquement les cellules cancéreuses à l'aide de la toxine produite par la bactérie *Bacillus anthracis*, responsable de la maladie du charbon (anthrax, en anglais)⁽²⁾.

Cette toxine a été choisie parce qu'elle pénètre très facilement dans les cellules et cause rapidement leur mort par le processus d'apoptose.

Cette rapidité d'action est importante, car l'influx constant d'urine dans la vessie et l'élimination régulière de son contenu fait en sorte que la concentration des agents anticancéreux est fortement diminuée avec le temps et devient insuffisante pour obtenir une réponse thérapeutique optimale. L'autre point en faveur de cette toxine est qu'elle est active à très faibles concentrations, ce qui permet de minimiser les effets secondaires potentiels qui pourraient survenir en utilisant des quantités plus importantes (c'est d'ailleurs cette action puissante, combinée à la très grande stabilité de la bactérie *B. anthracis* sous forme de spores, qui est à l'origine de l'utilisation de cette toxine comme arme biologique).

TOXINE ANTICANCÉREUSE

Pour acheminer spécifiquement la toxine aux cellules cancéreuses de la vessie, les chercheurs ont donc créé une protéine hybride dans laquelle le EGF, qui est la molécule reconnue par l'EGFR surexprimé à la surface de ces cellules, a été fusionné avec

les protéines responsables des effets biologiques de la toxine.

En utilisant des cellules cancéreuses de la vessie cultivées, ils ont tout d'abord observé que de très faibles concentrations de cette protéine hybride (inférieures au nanomolaire, soit 10⁻⁹) étaient suffisantes pour observer une interaction, sans toutefois se lier aux cellules normales.

Cette interaction se traduit par une mort très rapide des cellules cancéreuses (50 % de mortalité en 30 min), beaucoup plus rapide que les traitements actuels qui nécessitent plusieurs heures.

En ce sens, il est intéressant de noter que l'incubation de la toxine avec un échantillon de cancer de la vessie prélevé auprès d'un patient est parvenue à éliminer rapidement la totalité des cellules cancéreuses. La toxine hybride fonctionne également chez des animaux atteints d'un cancer de la vessie très avancé, résistant à l'ensemble des traitements actuels, avec une réduction d'environ 30 % du volume de la tumeur après un seul cycle de traitement par infusion locale.

Il y a donc lieu d'être optimiste sur les chances que ce nouveau type de traitement puisse être prochainement testé en clinique et, à moyen terme, utilisé pour le traitement du cancer de la vessie.

Il s'agit d'un autre exemple du génie humain, grâce auquel une des toxines bactériennes les plus dangereuses pour la santé devient paradoxalement notre alliée dans le combat contre le cancer.

(1) Freedman ND et coll. Association between smoking and risk of bladder cancer among men and women. *JAMA* 2011;306: 737-45.

(2) Jack S et coll. A novel, safe, fast and efficient treatment for Her2-positive and negative bladder cancer utilizing an EGF-anthrax toxin chimera. *Int. J. Cancer* 2020;146: 449-460.