

Vers un traitement contre la cachexie cancéreuse



La cachexie est un état d'affaiblissement très grave et incurable qui touche fréquemment les patients atteints d'un cancer. La découverte d'un mécanisme responsable de l'atrophie des muscles qui accompagne la cachexie permet cependant d'envisager le développement de médicaments contre cette condition débilitante.

Les personnes atteintes de certains types de cancer, en particulier les tumeurs gastro-intestinales et pulmonaires, souffrent fréquemment de cachexie, c'est-à-dire une perte de poids sévère qui s'accompagne d'une atrophie des muscles.

Au fur et à mesure que leurs muscles s'affaiblissent, les personnes affectées deviennent extrêmement vulnérables aux blessures, aux infections et aux effets secondaires des traitements, ce qui cause une détérioration majeure de leur condition. On estime que jusqu'à 30 % des décès liés au cancer sont une conséquence directe de la cachexie ⁽¹⁾.

REPROGRAMMATION MÉTABOLIQUE

Au cours de l'évolution, notre corps s'est adapté à la présence

d'une blessure ou d'une maladie en produisant des substances inflammatoires qui stimulent le catabolisme, c'est-à-dire la dégradation des molécules cellulaires.

La libération des réserves d'acides gras et d'acides aminés essentiels à la réparation des tissus et au combat des infections, deux phénomènes essentiels pour préserver la fonction des organes. Une fois les tissus réparés et les infections éliminées, l'inflammation s'atténue et ce catabolisme diminue, ce qui permet de reconstituer les réserves du corps.

Cet équilibre est cependant complètement perturbé chez les patients atteints d'un cancer, car la présence de tumeurs crée des conditions inflammatoires persistantes, un peu comme une blessure qui ne parvient pas à guérir.

La dégradation des graisses et des protéines des muscles se poursuit alors sans relâche, entraînant un très grave amaigrissement pouvant mener au décès.

SIGNAL DÉFECTUEUX

Une recherche récente vient d'identifier un mécanisme qui joue un rôle clé dans cette cachexie associée au cancer ⁽²⁾.

En utilisant un modèle de cachexie où l'implantation d'une tumeur colorectale provoque une atrophie musculaire rapide, les chercheurs ont découvert que cette détérioration des muscles était associée à une perturbation du signal d'une famille de facteurs de croissance appelée protéines morphogéniques osseuses (bone morphogenic proteins, BMPs).

En conditions normales, ces protéines stimulent la croissance des cellules musculaires ainsi que leurs connexions adéquates avec les nerfs moteurs qui déclenchent leur contraction.

En conditions de cachexie, par contre, la présence de molécules inflammatoires provenant de la tumeur provoque la production d'une autre protéine, appelée Noggin, par les cellules musculaires qui bloque ce signal, ce qui empêche du même coup la croissance du muscle et provoque son atrophie.

Les chercheurs ont également

observé que cette protéine inhibitrice perturbait l'interaction des cellules musculaires avec les nerfs moteurs et que ce blocage participait également à la dégradation accélérée des muscles.

Ces mécanismes participeraient à la cachexie des patients atteints d'un cancer, car l'analyse de biopsies musculaires provenant de patients atteints d'un cancer colorectal ou du pancréas a révélé une augmentation des taux de la protéine Noggin, de même que la présence d'une dénervation des muscles.

Un point intéressant de l'étude est la découverte que l'administration de tilorone (une molécule synthétique qui active la voie des BMPs) empêchait la perte de poids et l'atrophie musculaire et augmentait considérablement la survie. Et ce, même si cette molécule n'avait aucun impact direct sur les cellules cancéreuses. Il semble donc que le ciblage de cette protéine pourrait représenter une stratégie thérapeutique valable pour réduire l'impact dévastateur de la cachexie et améliorer considérablement la qualité de vie des patients touchés par le cancer.

(1) VON HAEHLING S ET SD ANKER. CACHEXIA AS A MAJOR UNDERESTIMATED AND UNMET MEDICAL NEED: FACTS AND NUMBERS. J. CACHEXIA SARCOPENIA MUSCLE 2010; 1: 1-5.

(2) SARTORI S ET COLL. PERTURBED BMP SIGNALING AND DENERVATION PROMOTE MUSCLE WASTING IN CANCER CACHEXIA. SCI. TRANSL. MED. 2021; 13: EAAY9592.

**Richard
Béliveau**

Docteur en biochimie
Collaboration spéciale

