

SANTÉ Recherche



Des bactéries qui attaquent l'ADN et causent le cancer

Une étude rapporte que certaines bactéries présentes dans le côlon produisent une nouvelle classe de molécules génotoxiques qui favorisent le développement du cancer colorectal.

Les deux tiers de tous les cas de cancer colorectal surviennent chez des personnes sans antécédents familiaux ou qui ne présentent pas de mutations génétiques héréditaires prédisposant à ce cancer. Dans la grande majorité des cas, ce sont donc des facteurs extérieurs, souvent liés au mode de vie, qui sont responsables de l'accumulation de mutations dans l'ADN nécessaire à

l'apparition et au développement du cancer colorectal.

BACTÉRIES SOUS LA LOUPE

En plus des facteurs de risque de cancer colorectal bien documentés comme le surpoids, la sédentarité et l'alimentation (trop de viandes, pas assez de végétaux), de plus en plus de chercheurs s'intéressent à la contribution des bactéries intestinales, le microbiome, au développement de ce cancer.

Par exemple, on a montré que certaines bactéries (*Fusobacterium nucleatum*) sont présentes en grand nombre dans les tumeurs colorectales et jouent un rôle crucial dans leur développement¹.

Le microbiome intestinal semble avoir une autre façon, plus drastique celle-là, de causer un cancer colorectal en produisant des toxines qui endommagent l'ADN pour créer des mutations génétiques.

Un des meilleurs exemples est la colibactine produite par certaines souches d'*Escherichia coli* qui soude les deux chaînes de l'ADN ensemble et cause des cassures pouvant favoriser l'instabilité génétique nécessaire à la progression tumorale².

NOUVELLES TOXINES POUR LE GÉNOME

Une étude récente suggère que ce type de toxines cancérigènes serait aussi responsable de la hausse du

risque de cancer colorectal observé chez les patients atteints d'une maladie inflammatoire de l'intestin comme la colite ulcéreuse ou la maladie de Crohn³.

En analysant les principales bactéries présentes dans les selles de 11 patients atteints de l'une ou l'autre de ces maladies, les chercheurs ont identifié 18 souches capables d'endommager l'ADN, incluant une bactérie nommée *Morganella morganii*, connue pour être présente en plus grandes quantités dans le microbiome des patients souffrant de maladies inflammatoires de l'intestin ainsi que ceux atteints d'un cancer colorectal.

Une analyse biochimique plus poussée leur a permis de montrer que les génotoxines produites par cette bactérie étaient des molécules inconnues jusqu'à maintenant, qu'ils ont nommées indolimines.

Dans un modèle de cancer colorectal chez la souris, la colonisation de l'intestin par des souches de *M. morganii* augmente considérablement le nombre de tumeurs qui se développent en réponse à une substance cancérigène.

Les indolimines semblent responsables de cette accélération de la progression tumorale, car l'élimination du gène responsable de la synthèse de ces génotoxines par ces bactéries annule cet effet procancérigène.

Jusqu'à maintenant, on considérait que la hausse de risque de cancer co-

lorectal qui affecte les personnes atteintes d'une maladie inflammatoire de l'intestin était principalement une conséquence de l'inflammation chronique causée par ces pathologies. Les résultats de cette étude suggèrent que les déséquilibres du microbiome, combinés à des molécules toxiques produites par le métabolisme microbien, pourraient aussi jouer un rôle de premier plan dans le développement de ce cancer.

Puisque les indolimines identifiées dans cette étude sont toutes formées à partir de trois acides aminés essentiels (leucine, valine et phénylalanine), il sera intéressant de déterminer si des modifications de l'apport en protéines au régime alimentaire, pour réduire ces acides aminés, pourraient influencer le risque de cancer colorectal.

1. Rubinstein MR et coll. Fusobacterium nucleatum promotes colorectal carcinogenesis by modulating E-cadherin/b-catenin signaling via its FadA adhesin. *Cell Host Microbe* 2013; 14: 195-206.

2. Nougayrède JP et coll. Escherichia coli induces DNA double-strand breaks in eukaryotic cells. *Science* 2006; 313: 848-51.

3. Cao Y et coll. Commensal microbiota from patients with inflammatory bowel disease produce genotoxic metabolites. *Science*, publié le 28 octobre 2022.



**RICHARD
BÉLIVEAU**

Docteur en biochimie
Collaboration spéciale