

Vers des traitements plus efficaces

Dominique Forget

Malgré ses effets secondaires éprouvants, la chimiothérapie accomplit souvent des miracles. En détruisant les cellules qui se multiplient plus vite que la normale, les médicaments arrivent à réduire la taille et, idéalement, à éliminer complètement les tumeurs malignes. Malheureusement, les cellules tumorales sont rusées. Il n'est pas rare de les voir réapparaître quelques mois ou quelques années après le traitement, plus rebelles que jamais. Cette fois, la chimiothérapie ne peut rien contre elles. Les cellules ont «appris» à résister aux agents chimiothérapeutiques.

À l'UQAM, deux professeurs du Département de chimie et biochimie ont fait une découverte prometteuse qui pourrait empêcher les cellules cancéreuses de développer une telle résistance. Livain Breau, expert en synthèse de nouvelles molécules, et Diana Alison Averill, biochimiste spécialisée dans l'étude des cellules cancéreuses, travaillent ensemble sur le *brévifoliol*, un composé mi-naturel, mi-synthétique.

«L'histoire de cette molécule remonte au début des années 1990, alors que je travaillais comme stagiaire postdoctoral en Colombie-Britannique, raconte le professeur Breau. Je m'intéressais à l'if de l'Ouest, un grand conifère duquel on avait déjà isolé un agent chimiothérapeutique naturel appelé *taxol*.» Très efficace pour enrayer les cellules cancéreuses, le *taxol* se trouve plus précisément dans l'écorce de l'if de l'Ouest. Or, sa concentration est très faible. Le conifère met 100 ans pour produire une quantité suffisante au traitement d'un seul malade. L'industrie pharmaceutique a décimé des forêts entières pour extraire la fameuse substance.

À la recherche d'un composé plus abondant, Livain Breau a choisi de s'attaquer aux aiguilles et aux fruits de l'arbre. Après quelques années de recherches, il a isolé le *brévifoliol*, une molécule soixante fois plus abondante que le *taxol*. Il s'est empressé de tester l'efficacité de cette nouvelle substance contre les cellules cancéreuses. Les résultats l'ont déçu : les tumeurs restaient insensibles à la molécule. Le



Photo : Martin Brault

Diana Alison Averill, biochimiste spécialisée dans l'étude des cellules cancéreuses.

chimiste ne s'est pas découragé pour autant...

«C'est vrai que le *brévifoliol* nous a donné bien du fil à retordre, admet-il. D'abord, l'identification de la structure exacte de la molécule a pris près de sept ans. Mon équipe l'a finalement publiée dans un article paru en novembre 2004. Ensuite, les tests de criblage, qui servent à vérifier l'efficacité de la molécule sur différentes lignées de cellules cancéreuses, n'ont rien montré au cours des premiers essais. En travaillant avec la professeure Averill cependant, nous avons réalisé que la combinaison de notre molécule à des agents chimiothérapeutiques connus augmentait l'efficacité de ces derniers.»

Les deux professeurs ont découvert que le *brévifoliol* bloquait l'action d'une protéine impliquée dans la résistance des cellules au traitement chimiothérapeutique : la glycoprotéine P, surnommée PGP (*P-glycoprotéine*). «Cette protéine agit un peu comme une pompe, explique la professeure Averill. Elle se fixe à la paroi cellulaire et aspire les molécules toxiques qui se trouvent à l'intérieur de la cellule vers l'extérieur. Cette protéine se retrouve chez les personnes en bonne santé. Son action est essentielle au maintien de l'intégrité des cellules.»

Les cellules cancéreuses apprennent vite à tirer profit de ce mécanisme naturel. Lorsqu'elles sont attaquées par les agents chimiothérapeutiques, elles multiplient les copies de la PGP.

Après un certain temps, la protéine est tellement abondante que les médicaments n'arrivent plus à frayer leur chemin jusqu'au centre des cellules. Ils sont aspirés vers l'extérieur avant d'avoir fait leur travail. Les agents chimiothérapeutiques comme le *taxol* (qu'on a maintenant appris à synthétiser artificiellement) deviennent progressivement moins efficaces et, après un certain temps, complètement nuls.

En bloquant le mécanisme de la pompe, le *brévifoliol* pourrait améliorer l'efficacité des médicaments, permettant de réduire les doses et les effets secondaires. Il pourrait aussi favoriser une élimination plus complète des cellules, diminuant les risques de rechute.

L'utilisation du *brévifoliol* ne requerrait probablement aucune révision des protocoles thérapeutiques actuellement utilisés. La nouvelle molécule pourrait être simplement ajoutée au cocktail de médicaments qui sont actuellement administrés. L'abondance du *brévifoliol* est un autre atout pour l'industrie pharmaceutique. Il suffit de tondre l'if de l'Ouest pour récolter la matière première qui repoussera l'année suivante.

Il faut préciser que l'équipe Breau-Averill ne travaille pas avec le *brévifoliol* comme tel, mais avec des dérivés semi-synthétiques. «Nous avons ajouté des chaînes d'atomes à la molécule originale pour la rendre plus efficace, précise le professeur Breau. Nous continuons à peaufiner la structure.»

À ce jour, les molécules du professeur Breau n'ont été testées que sur des cultures de cellules. Si les résultats préliminaires continuent d'être aussi encourageants, des tests pourront être entrepris chez les animaux. «Nous en sommes encore au stade préliminaire, mais nous sommes optimistes», dit la professeure Averill. Ils ne sont pas seuls. Quelques compagnies pharmaceutiques les ont déjà approchés en manifestant leur intérêt. «Les résultats sont trop préliminaires pour le moment et aucune entente n'a été conclue, dit le professeur Breau. Mais les grandes pharma vont certainement continuer à suivre nos travaux.» ●