ROCHESTER (Minnesota) — L'adénocarcinome du pancréas (PDAC) est une tumeur maligne mortelle qui résiste le plus souvent à la chimiothérapie. Les chercheurs ont cherché des moyens d'accroître la sensibilité des tumeurs aux médicaments anticancéreux.

Une étude menée par la Mayo Clinic publiée aujourd'hui ouvre un nouveau front prometteur dans cette bataille.

En utilisant des lignées cellulaires de patients et des modèles portant des tumeurs, les chercheurs ont constaté que l'inhibition de la GSK-3, une enzyme impliquée dans de nombreux processus favorisant le cancer, rend les lignées cellulaires PDAC réceptives à la gemcitabine , la chimiothérapie la plus couramment utilisée. Ils ont découvert que le traitement par inhibiteur de la GSK-3 empêchait les cellules cancéreuses de réparer les dommages causés à l'ADN simple brin induits par la gemcitabine.

Les résultats, publiés dans Clinical Cancer Research , la revue de l'American Association for Cancer Research , suggèrent que les inhibiteurs de GSK-3 peuvent surmonter la résistance à la gemcitabine, ainsi qu'à d'autres chimiothérapies, explique Daniel D. Billadeau, Ph.D. , chercheur à la Mayo Clinic, dont le travail se focalise sur le cancer du pancréas.

«Notre étude a identifié un rôle jusqu'alors inconnu de la GSK-3 dans la régulation de la capacité de la cellule à réagir à la chimiothérapie et à réparer son ADN après traitement», a déclaré le Dr. Billadeau, professeur d'immunologie, de biochimie et de biologie moléculaire au Mayo Clinic College of Medicine and Science . «Les résultats suggèrent qu'en inhibant la GSK-3, nous pouvons entraver la réaction des cellules aux dommages à l'ADN, entraînant une mort synergique des cellules tumorales, même dans les cellules naturellement résistantes à la chimiothérapie.»

Le PDAC représente 93 % des cancers du pancréas et devrait être la deuxième cause de décès par cancer aux États-Unis d'ici 2030. Le taux de survie relative à 5 ans des patients PDAC est inférieur à 10 %.

Dans cette étude, des lignées cellulaires de cancer du pancréas et des échantillons de tumeurs dérivés du patient ont été traités avec un nouvel inhibiteur de la GSK-3, appelé 9-ING-41, seul ou en association avec une chimiothérapie. Les chercheurs ont découvert que l'inhibiteur de la GSK-3 augmentait significativement la mort des cellules cancéreuses des tumeurs du pancréas et prolongeait la survie dans les modèles porteurs de tumeurs, lorsqu'il était associé à une chimiothérapie.

«De nombreuses tumeurs cancéreuses du pancréas résistent aux deux chimiothérapies les plus couramment utilisées», a déclaré Li Ding, Ph.D., directeur de recherche à la Mayo Clinic et auteur principal de l'étude. «Il est donc vital d'identifier les moyens de rendre les tumeurs résistantes réactives ou d'accroître l'efficacité de la chimiothérapie.»

L'inhibiteur de la GSK-3 utilisé dans cette étude fait partie d'une étude clinique de phase 1a/1b à la Mayo Clinic, et les résultats de cette étude sont très utiles pour ces travaux, explique le Dr. Ding.

Le Dr. Billadeau et le co-auteur Andrey Ugolkov, M.D., détiennent des parts d'Actuate Therapeutics Inc. et y sont consultants et/ou membres du conseil consultatif. Les co-auteurs Francis Giles, M.D., et Alan Kozikowski, Ph.D., détiennent des parts d'Actuate Therapeutics. Kozikowski détient également des participations dans StarWise Therapeutics. Le co-auteur, Daniel Schmitt, est un employé et actionnaire d'Actuate Therapeutics et son co-auteur, Andrew Mazar, Ph.D., est consultant et membre du conseil consultatif d'Actuate Therapeutics.