

100
Mars 2015

fnrs news

LE MAGAZINE DU FONDS DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE - FNRS - TRIMESTRIEL N°100 • Mars 2015

Spécial
Télévie 2015
Dévoués à la lutte
contre le cancer



ÉDITO

01

NEWS

02

DE LA
LETTRE
AU NEWS

05



DOSSIER

Faire face à la mosaïque
des cancers et des
traitements

08

10 Cancer : attaquer sur
tous les fronts

14 Les tumeurs font
de la résistance...

17 Le futur se conjugue
au présent !



PORTRAIT

Pierre Sonveaux :
une vocation pour la
recherche scientifique

18



TÉLÉVIE

22 Cancer et thérapies anti-
angiogéniques, une percée
remarquée

20

- 24 L'hypoxie rend les tumeurs plus agressives
- 26 HTLV-1 et BLV, même combat
- 28 Stimuler le système immunitaire du patient pour qu'il réagisse à la maladie
- 30 Leucémie des progrès patents !
- 32 Le métabolisme des métastases livre un de ses secrets les mieux gardés



- 34 Génétique et cancer : trouver la bonne séquence
- 36 Surveillance thérapeutique active : un « nouveau » concept thérapeutique
- 38 Sox2, un véritable chef d'orchestre
- 40 KIAA1199, un acteur très en vue

fnrsnews

Editeur en Chef : Véronique Halloin
Secrétaire générale, rue d'Egmont 5 - 1000 Bruxelles

Rédacteur en Chef : Christel Buelens
christel.buelens@frs-fnrs.be

fnrs news est édité par le Fonds de la
Recherche Scientifique - F.R.S.-FNRS

Une version électronique
de fnrs news est disponible
sur le site www.frs-fnrs.be

Rédaction : Audrey Binet, Christel Buelens,
Elise Dubuisson, Pierre Dewaele,
Marie-Françoise Dispa, Philippe Lambert,
Alexandre Wajnberg, Jean-Paul Van Keerberghen

Réalisation : www.chriscom.eu

Remerciements :

La rédaction remercie celles et ceux qui ont contribué
à l'élaboration des articles et des illustrations.

La reproduction des articles
publiés n'est pas autorisée,
sauf accord préalable du Fonds
de la Recherche Scientifique
F.R.S.-FNRS et mention de leur
provenance.



fnrs
LA LIBERTÉ DE CHERCHER

Édito



Télévie 2015, de nouveaux défis

Pour la 27^e fois nous repartons en campagne contre les cancers. Largement incompris il y a encore peu d'années, les cancers livrent leurs secrets devant l'armada de techniques sophistiquées que mettent aujourd'hui en œuvre tous ceux et celles qui sont appelé(e)s à soigner et tous ces outils modernes sont fournis par une grande variété de chercheurs où les ingénieurs, les physiciens, les chimistes, les mathématiciens, les statisticiens, les informaticiens, les biologistes cellulaires et moléculaires, les oncologues, les pharmaciens jouent une très belle partition avec leurs collègues et leurs équipes.

Où en sommes nous ? La question est tout à fait légitime. Leucémies, cancers du sein, du col de l'utérus, de la prostate se dépistent de mieux en mieux et se soignent par conséquent de mieux en mieux, mais des points noirs subsistent : poumon (merci le tabac !), pancréas, foie et certaines tumeurs cérébrales restent des ennemis redoutables. Avec ses 1 912 chercheurs et 1 899 projets de recherche financés jusqu'ici « Télévie » est en pointe de la bataille. L'avancée majeure de cette dernière année est la révélation par l'expérimentation qu'il y a moyen de mobiliser le système immunitaire (ou système de défense) et lui faire reconnaître et rejeter les cellules tumorales. D'autres travaux portant sur les cellules souches cancéreuses (les premières cellules cancéreuses qui apparaissent) et les conditions de leur prolifération sont un peu moins avancés mais lourds d'implications et de conséquences. Merci et félicitations à tous et toutes. Nos enfants et petits-enfants sont fiers de ce que nous faisons !

Pr Arsène Burny
Président de la commission scientifique Télévie



News

LES POISSONS PRÉSERVENT LEUR ENVIRONNEMENT



En claquant des mâchoires, les poissons-demoiselles produisent du son et s'en servent pour défendre leur territoire ou durant les parades amoureuses. Et ceci grâce à un ligament cérato-mandibulaire. Situé dans la bouche, il permet à celle-ci de se fermer très rapidement. Ce ligament permet aussi au poisson de prélever des algues avec une précision de chirurgien et de se nourrir tout en les cultivant. Certaines espèces ont ainsi pu adopter un comportement « fermier » et investir une place unique dans les écosystèmes coralliens et les différents récifs tout autour du globe. Cette particularité morphologique est donc à la base de tout un comportement écologique unique chez les poissons.

Frontiers in Zoology - The cerato-mandibular ligament : a key functional trait for grazing in damselfishes (Pomacentridae), Royal Society publishing - Trait decoupling promotes evolutionary diversification of the trophic and acoustic system of damselfishes

Eric Parmentier, PhD
Morphologie fonction. & évolutive, ULg

++ <http://rsif.royalsocietypublishing.org/>



esperity®

PLUS JAMAIS SEUL FACE AU CANCER !

Esperity® est le premier réseau multilingue de personnes touchées par le cancer. Ce site a comme objectif d'améliorer la lutte contre le cancer en donnant aux patients un outil pour mieux comprendre leur maladie, de leur permettre de partager leur vécu et de rester à l'écoute d'autres patients. Le but principal est de sortir de l'isolement certains patients tout en améliorant la connaissance sur l'interaction entre traitement, qualité de vie et marqueurs génétiques. Ces interactions peuvent fournir des informations utiles pour améliorer le combat contre le cancer et finalement redonner l'espoir aux patients.

++ www.esperity.com



DOMPTER LES RACINES POUR UNE MEILLEURE RÉCOLTE

La recherche permanente de l'amélioration de la production agricole pousse les investigations jusqu'aux racines. Le système racinaire, longtemps ignoré, est vu aujourd'hui comme un acteur principal dans cette amélioration. Malheureusement la nature complexe du système racinaire rend son analyse difficile. Même si de nombreux outils de quantification existent, la diversité des approches empêche une mise en commun efficace des données collectées. Le langage, Root System Markup Language (RSML) est un langage unifié, permettant de stocker n'importe quel type de système racinaire. A ce jour, il a implémenté dans une douzaine d'outils, facilitant ainsi la collaboration entre groupes de recherche."

Plant Physiology - Root System Markup Language. Toward an unified root architecture description language

Guillaume Labet, PhD
Chargé de recherches F.R.S. – FNRS
PhytoSYSTEMS, ULg

++ <http://rootssystemml.github.io/>



LA SCIENCE FAIT SON CINÉMA

Festival du Film Scientifique de Bruxelles édition 2015 se déroulera du 23 au 28 mars sur le campus du Solbosch de l'ULB. Cette 5e édition sera pour la première fois entièrement gratuite

Au programme films, documentaires et débats.

++ <http://www.ffsboxl.be/>



La constellation d'Orion, l'hémisphère Nord. © Infographie Aladin, Centre de Données Astronomiques de Strasbourg

UNE PREMIÈRE STELLAIRE

Des chercheurs réussissent, pour la première fois, à mesurer la température au cœur de certaines étoiles et à mesurer leur âge. Ces mesures utilisent des isotopes d'éléments chimiques particuliers (comme 99Tc et 93Nb), qui jouent le rôle de thermomètre et d'horloge, et dont l'abondance à la surface des étoiles a pu être déterminée. Les scientifiques ont pour cela utilisé le spectrographe HERMES (installé sur le télescope Mercator de la KULeuven à La Palma, Iles Canaries), dont la construction a été supportée par le F.R.S.-FNRS.

Nature - The temperature and chronology of heavy-element synthesis in low-mass stars

Sophie Van Eck, PhD
Chercheur qualifié F.R.S.-FNRS
Institut d'Astronomie et d'Astrophysique, ULB

++ www.nature.com



LA PLUIE SOURCE DE PROPAGATION DE MALADIE

Deux chercheurs spécialistes en microfluidique ont mis en évidence les mécanismes par lesquels les gouttes de pluie, passant d'une plante à l'autre, contribuent à l'extension des contaminations dans les cultures. Ces résultats invitent à repenser l'organisation des cultures, ils impliqueraient des modifications d'espacement de plantes, ce qui n'est pas sans conséquence sur la rentabilité d'une exploitation. Les mécanismes de propagation des pathogènes par les gouttes de pluie désormais mieux connus pourraient permettre, sinon d'éliminer les pesticides, du moins d'en limiter la dispersion et de moins recourir aux OGM.

Integrative and Comparative Biology - Rain-induced Ejection of Pathogens from Leaves : Revisiting the Hypothesis of Splash-on-Film using High-speed Visualization - Royal Society publishing - Fluid fragmentation shapes rain-induced foliar disease transmission

Tristan Gilet, PhD
Aérospatial et mécanique, ULg

++ <http://rsif.royalsocietypublishing.org/>
++ <http://icb.oxfordjournals.org/>



UNE AVANCÉE DANS DES MALADIES THROMBOTIQUES

Les médicaments antiplaquettaires sont les seules armes contre les thromboses artérielles. Ces molécules ont des limitations et des effets secondaires non négligeables. Des recherches menées au GIGA de l'ULg ont permis une meilleure compréhension des mécanismes d'activation des plaquettes. Ce travail ouvre la voie à de nouveaux traitements plus sûrs et plus efficaces.

Circulation - DUSP3 Phosphatase Deficiency or Inhibition Limit Platelet Activation and Arterial Thrombosis

Souad Rahmouni, PhD
Chercheur qualifié F.R.S.-FNRS
Cécile Oury, PhD
Chercheur qualifié F.R.S.-FNRS
GIGA, ULg

++ <http://circ.ahajournals.org>



LA DIFFÉRENCIATION SEXUELLE DANS LE CERVEAU

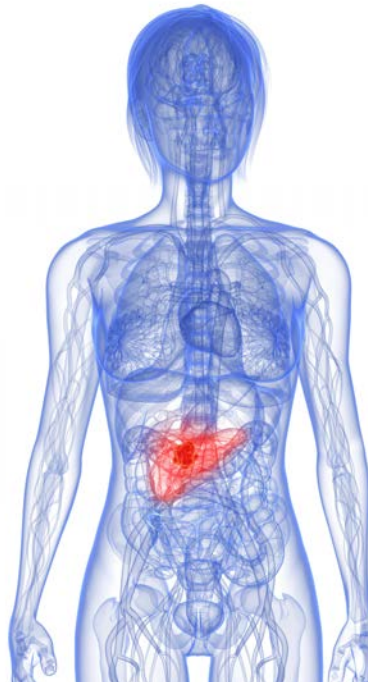
Le syndrome d'insensibilité aux androgènes (CAIS), ou syndrome du testicule féminisant, est un trouble de la différenciation sexuelle. Des personnes d'apparence féminine, aux organes génitaux externes féminins sont génétiquement parlant des hommes (chromosomes XY).

Des tests de rotation mentale sous IRM ont démontré que chez ces patients ce sont les lobes frontal et temporal qui travaillent (ces exercices activent le lobe pariétal chez les hommes, et les lobes frontal et temporal chez les femmes). Leur cerveau fonctionne bien comme des cerveaux féminins malgré les chromosomes. Ce serait bien les hormones sexuelles (la testostérone) qui induiraient la différenciation sexuelle dans le cerveau humain et non les chromosomes.

Cereb Cortex.- Neural Activation During Mental Rotation in Complete Androgen Insensitivity Syndrome : the Influence of Sex Hormones and Sex Chromosomes.

Julie Bakker, PhD
Maître de recherches F.R.S. - FNRS
GIGA neuroscience, ULg

++ <http://cercor.oxfordjournals.org>



REPROGRAMMATION DES CELLULES DU PANCRÉAS

Des chercheurs ont fait croître des cellules productrices d'insuline à partir de progéniteurs provenant du pancréas humain. Les nouvelles cellules obtenues sont programmées en 14 jours et sécrètent de l'insuline. Un espoir pour les patients atteints du diabète qui pourraient, à terme, être transplantés par ces nouvelles cellules.

Cell Reprogramming -Cell differentiation of human pancreatic duct-derived cells after in vitro expansion.

PA Lysy, PhD
Post doctorant F.R.S.-FNRS
Hépatologie et thérapie cellulaire, UCL

++ <http://online.liebertpub.com/loi/CELL>

MÊME LES CAFARDS ONT UNE PERSONNALITÉ

Les blattes ou cafards sont des insectes sociaux ayant la particularité d'avoir une personnalité individuelle. Lors de la recherche d'un abri, les individus d'un même groupe n'ont pas les mêmes exigences : certains s'installent dans le premier site rencontré, d'autres devront en visiter plusieurs avant de se décider. Le choix final dépendra de la personnalité du groupe correspondant à la somme des personnalités des membres du groupe et leur capacité à communiquer entre eux. Dès lors, comme dans le choix d'un restaurant par un groupe de copains, des groupes de blattes parviennent aisément à un choix collectif, tandis que d'autres, ayant des désaccords entre leurs membres, y arrivent avec difficulté.

Royal Society publishing - Group personality during collective decision-making : a multi-level approach

Isaac Planas-Sitjà, Doctorant
Boursier FRIA, F.R.S.-FNRS
J.L. Deneubourg, PhD
Directeur de recherches F.R.S.-FNRS
Ecologie sociale, ULB

++ <http://rspb.royalsocietypublishing.org/content/282/1802/20142515>

++ <http://news.sciencemag.org/biology/2015/02/even-cockroaches-have-personalities>

++ <http://rsif.royalsocietypublishing.org/>



De la Lettre au News

En 1973, « L'autocritique des sciences⁽¹⁾ » ouvre la voie à une conscience critique sur les sciences contemporaines. Depuis, la problématique de la vulgarisation scientifique est au centre des débats. La diffusion des connaissances est essentielle et indispensable. Il faut démystifier la science, l'humaniser.

Le 30 novembre 1989, la Chambre francophone du Conseil discuta du problème de diffusion des sciences que connaissait le FNRS. Et déclara « la discrétion dont le FNRS entoure ses travaux prive parfois l'institution d'une reconnaissance ou d'une simple connaissance de son existence par le grand public ». ⁽²⁾

Le scientifique ne peut plus se contenter de travailler coupé du monde des médias. La raison ne réside pas uniquement dans le fait que la recherche fondamentale est principalement financée par de l'argent public. La science fait partie intégrante de notre monde hyper connecté. Elle n'est plus l'apanage d'une élite. Cette sphère autrefois très fermée s'ouvre à tous grâce notamment à internet. Les sciences sont entrées dans le débat public, de moins en moins éloignées du monde de tous les jours.

Le chercheur se doit de communiquer à tout un chacun le résultat de ses recherches mais cet exercice n'est pas accessible à tous. Contrairement à Christian de Duve, Albert Jacquart ou Hubert Reeves qui sont des vulgarisateurs hors pair, beaucoup de scientifiques sont enfermés dans leur jargon et leur modèle et n'interagissent qu'avec leurs pairs par le biais de publications hyper spécialisées. Leur vocabulaire est complexe et bien souvent ils ont perdu la capacité de replacer leurs travaux dans un contexte général.

« La science fait partie intégrante de notre monde hyper connecté. Elle n'est plus l'apanage d'une élite. »

Entre les chercheurs et le grand public il faut « un troisième homme » comme l'écrit Robert Halleux dans « La Liberté de Chercher. Histoire du Fonds National Belge de la Recherche Scientifique ». ⁽²⁾

L'opération Télévie, lancée le 15 avril 1989, a été le déclencheur. Cette opération très médiatisée a amené dans les foyers des concepts complexes qui demandent un travail de vulgarisation afin de faire comprendre l'importance de la recherche fondamentale dans le domaine de la lutte contre le cancer. Outre l'émission proprement dite, il fallait fournir au public une information consultable et détaillée sur ce sujet ainsi que sur les autres domaines de la science. Le lien entre les scientifiques du FNRS et le grand public a pris la forme d'un magazine trimestriel, La Lettre du FNRS dont le premier numéro est sorti en hiver 1990.



25 ans
100 n^{os}

« Mieux se connaître, c'est déjà mieux s'apprécier. Peu importe que vous soyez chercheur ou ami, parent, voisin d'un chercheur. Nous voulons avant tout faire corps avec tous ceux que la recherche scientifique ne laisse pas indifférents, à quelque titre que ce soit. A tous ceux-ci, bienvenue et bonne lecture » écrivait Arthur Bodson, Recteur de l'Université de Liège dans son éditorial du n° 1 de La Lettre du FNRS.

Cela fait 25 ans que le FNRS partage les avancées de la science 4 fois par an. 25 ans et 100 numéros. Comme la science, la Lettre a évolué. En 2010, le FNRS s'est doté d'une nouvelle identité visuelle, le magazine se devait aussi de faire peau neuve. Avec le numéro 80, la Lettre laisse la place au FNRSnews. La philosophie de base ne change cependant pas, il s'agit toujours d'un espace de rencontre de toutes les sciences pour les chercheurs et le grand public. Un nouveau logo, un nouveau format, une mise en page moderne et colorée, de nouvelles rubriques et surtout des articles écrits par des journalistes scientifiques qui manient l'art de la vulgarisation.

Christel Buelens, PhD
Rédacteur en Chef FNRSnews

(1) (Auto)critique de la science – Alain Jaubert & Jean-Marc Levy-Leblond. Ed du Seuil, 384 pages. <http://science-societe.fr/autocritique-de-la-science/>

(2) La liberté de chercher. Histoire du Fonds National Belge de la Recherche Scientifique – Robert Halleux, Geneviève Xhoyet. Ed Université de Liège, 243 pages.



PLUS D'INFOS

Le FNRSnews est consultable et téléchargeable sur le site du FNRS www.frs-fnrs.be.
Si vous ne voulez plus recevoir la version papier, vous pouvez vous désinscrire via l'adresse suivante communication@frs-fnrs.be



À LIRE

Chanter, s'attacher et transmettre chez les Darhad de Mongolie



Le livre trace les contours du monde sonore mongol. Aux confins septentrionaux du pays où vivent les Darhad, l'attachement au chant est perçu comme une dimension pérenne de l'éthos culturel. Pour le comprendre, l'auteur inscrit ses analyses dans la temporalité longue de l'histoire socialiste (1921-1991) et rend compte des processus de socialisation de l'enfant. L'ouvrage détaille les politiques culturelles socialistes ayant présidé à l'installation d'un répertoire et d'une ethnologie darhad attentive aux sonorités de ses chansons. Suivant les enfants sur les pâturages et dans les classes de chant, l'auteur analyse l'émergence d'une sensibilité aux sons de la nature, de la voix et du chant.

Chanter, s'attacher et transmettre chez les Darhad de Mongolie - Laurent Legrain. Ed. Centre d'Études Mongoles et Sibériennes (EPHE). 400 pages

Un si brillant cerveau - Les états limites de la conscience



Ce que l'auteur raconte dans ce livre, ce sont les histoires cliniques, vécues à l'hôpital, de patients en état de conscience altérée, ces états que l'on observe après une lésion grave du cerveau. Il explique également comment les patients comateux évoluent vers un état non répondant (auparavant appelé "état végétatif"), vers un état de conscience minimale ou vers le locked-in syndrome.

Un si brillant cerveau. Les états limites de la conscience - Steven Laureys. Ed Odile Jacob. 296 pages

La mobilité dans le système scolaire



Cet ouvrage propose donc de faire un bilan des différentes facettes que prend la mobilité du collège à l'enseignement supérieur. Cet état des lieux montre que la mobilité est très loin d'être une réalité dans le secondaire comme dans le supérieur. Pour autant, elle profite largement aux plus dotés de ressources et peut avoir des effets négatifs sur les autres.

La mobilité dans le système scolaire. Une solution pour la réussite et la démocratisation ? - sous la direction de Guillaume Coutry. Ed Septentrion presses universitaires. 262 pages

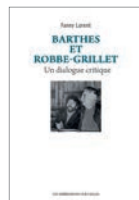
Le droit et la diversité culturelle



Cet ouvrage examine comment le droit dans ses différentes branches répond aux questions soulevées par les multiples formes de diversité qui caractérisent la société actuelle.

Le droit et la diversité culturelle - Julie Ringelheim. Ed Bruylant, Coll. du Centre des droits de l'homme de l'UCL. 924 pages

Roland Barthes et Alain Robbe-Grillet



Ce livre nous plonge au cœur de l'effervescence intellectuelle de la seconde moitié du siècle passé, dont nous sentons encore l'irrésistible vent de liberté et qui toujours nous rappelle que la littérature, selon les mots de Roland Barthes, « donne du souffle au monde ».

Barthes et Robbe-Grillet. Un dialogue critique - Fanny Lorent. Ed. Les impressions nouvelles, Coll Réflexions faites. 240 pages

Le droit au travail et le devoir travailler



Depuis les années 90, l'ensemble des systèmes de protection sociale occidentaux sont confrontés au tournant de l'activation. Si la réalisation du "droit au travail" est souvent invoquée au titre d'objectif par les promoteurs de l'activation, les mesures d'activation impliquent souvent en pratique un renforcement du devoir de travail des personnes sans emploi. Le livre propose une analyse interdisciplinaire de la relation entre les politiques d'activation des personnes sans emploi, le droit au travail et le devoir de travailler.

Activation Policies for the Unemployed, the Right to Work and the Duty to Work - Elise Dermine, Daniel Dumont. Ed Peter Lang. 240 pages

Les écrivains et les Nabis



Une étude des relations entre le mouvement artistique des Nabis et le monde littéraire, à la fin du XIXe siècle. L'auteur évoque notamment les apports dans la mise en scène théâtrale et le travail autour de l'illustration éditoriale, ainsi que l'évolution des conceptions des écrivains concernant leur rapport à l'image et leur pratique de l'écriture.

Les écrivains et les Nabis. La littérature au défi de la peinture - Clément Dessy. Ed Presses Universitaires de Rennes, Coll. art et société. 282 pages

AGENDA

The immunological homunculus : Or how we learn to tolerate ourselves	16-mars-15	Ulg, Liège	www.ulg.ac.be
Cérémonie des Doctorats Honoris Causa	30-mars-15	UCL, Louvain la Neuve	www.uclouvain.be/eli.html
Symposium international sur les immunothérapies du cancer	2-avr-15	ULB, Bruxelles	www.ulb.ac.be/biopark/bioparkformation/symposium.html
7^{ème} symposium international de la Society for Research on the Cerebellum	8-10 mai 2015	Bruxelles	www.cerebellum2015.be
"Créer au nom de quoi ? Le positionnement moral de l'artiste en question"	11-12 mai 2015	UCL, Louvain la Neuve	www.uclouvain.be/480181.html
Eye Tracking Day	11-12 juin 2015	ULB, Bruxelles	www.eyetrackingday.com
Pour une histoire transnationale des épurations en Europe au sortir de la Seconde Guerre mondiale	11-12 juin 2015	Rennes (Fr)	www.ciera.fr/ciera/pour-une-histoire-transnationale



Faire face à la mosaïque des cancers et des traitements

Parler « du » cancer ou pire « du » traitement « du » cancer relève de la gageüre , car depuis de très nombreuses années, chacun sait que cette maladie est de mieux en mieux caractérisée, divisée en types et en sous-types non seulement en raison de sa localisation, mais aussi, (et peut-être surtout aujourd'hui), sur base de ses particularités moléculaires et génétiques. De plus, les chercheurs puis les cliniciens se sont aperçus que toute tumeur a besoin d'un environnement favorable pour grandir : c'est le concept de la graine et du sol, « seed and soil » en anglais. Si l'environnement n'est pas conforme pour les cellules tumorales, celles-ci peuvent dégénérer. Il faudra bien distinguer également la tumeur primaire de ses métastases, qui peuvent être très différentes l'une de l'autre...

Cancer : attaquer sur tous les fronts



La prise en charge des cancers n'est concevable aujourd'hui que de manière multidisciplinaire impliquant non seulement les oncologues, les chirurgiens et les radiothérapeutes, mais aussi les anatomopathologistes, les généticiens, les psychologues et l'ensemble du personnel paramédical... On se presse donc au chevet du malade...

« Nous ne devons plus arrêter le traitement chimiothérapeutique en raison des effets secondaires que dans de rares cas. »

Tous les moyens sont bons pour attaquer les cellules tumorales. Le grand changement de ces dernières années est que la prise en charge du patient cancéreux est aujourd'hui réalisée par une équipe multidisciplinaire. On pourrait penser que cela ne concerne que le traitement proprement dit. C'est faux ! La pose même du diagnostic est discutée au sein d'une équipe regroupant radiologue, oncologue, anatomo-pathologiste, etc. Quand tous les actes permettant de mieux caractériser la tumeur sont posés, l'équipe soignante propose au patient un schéma de traitement qui pourra être discuté, voire revu, en fonction de ses demandes. Dans tous les cas, les thérapeutes recherchent avant tout d'obtenir l'adhésion du patient et de sa famille, car ceux-ci feront partie désormais de l'équipe multidisciplinaire. Le patient, passif auparavant, devient un acteur de soins.

Agir sur la tumeur primaire

Le premier traitement des cancers reste la chirurgie puisque l'exérèse de

la tumeur primaire permet, en général, d'éliminer la tumeur avant qu'elle puisse métastaser. Il s'agit d'une action à mener sans délai après la découverte de la maladie. Cependant, suivant le volume et la localisation, cette intervention peut ne pas être aussi facile à réaliser. C'est pourquoi, dans certains cas, on proposera de réduire le volume tumoral, par un traitement dit « néo-adjuvant » qui peut être de la radiothérapie ou de la chimiothérapie, voire une combinaison.

Il est utile de rappeler que la radiothérapie constitue aujourd'hui le traitement anticancéreux le plus utilisé. En effet, à un moment donné ou à un autre de leur traitement, environ 70% des patients cancéreux devront bénéficier d'un traitement radiothérapeutique. La première radiothérapie a été réalisée en 1896, soit un an après la découverte des Rayons X par Roentgen. Plusieurs modalités existent. De manière générale, la radiothérapie moderne vise à n'irradier que le volume tumoral afin de limiter les effets secon-

naires de cette irradiation. Les plaintes les plus fréquentes après irradiation sont des brûlures cutanées, l'apparition d'un œdème, d'une fatigue, mais aussi parfois de tumeurs radio-induites. Ce dernier effet secondaire doit être particulièrement bien suivi chez les enfants, car ces tumeurs secondaires mettent souvent des années à apparaître. C'est pourquoi la radiothérapie mieux ciblée, comme la protonthérapie, est de plus en plus utilisée, car cette technique permet de limiter l'irradiation à un volume bien défini. Il s'agit d'une technique très intéressante pour les tumeurs profondes entourées de structures nobles que l'on veut éviter de toucher. Cependant, ses indications restent encore limitées.

« Chirurgie et radiothérapie constituent effectivement des traitements locaux de première importance. Ceux-ci ont une visée thérapeutique locale afin de réduire le risque de récurrences in situ. Cependant, on sait aussi que moins il y aura de récurrences localement, moins le risque de développer



D'UN CANCER À L'AUTRE...

La chimiothérapie est le terme qui est probablement le plus utilisé lorsqu'on parle de traiter le cancer. Il faut remonter aux années 40 et à la Seconde Guerre Mondiale. Les Alliés, voulant mettre un frein à l'extension du cancer nazi et fasciste, amènent dans le port de Bari (Sud de l'Italie) un navire de guerre le SS John Harvey rempli d'armes chimiques à visée dissuasive. Or, le navire se trouvant aux amarres, les forces de l'Axe remportent, le 2 décembre 1943, une de leurs plus grandes victoires aéronavales, en bombardant le port et la flotte alliée. On parlera de cette bataille comme étant le petit « Pearl Harbour ». Le SS John Harvey explose libérant dans l'air et dans les eaux barbares sa cargaison toxique faisant des centaines de morts et en contaminant des milliers d'autres. Parmi les produits chimiques se trouvait l'ypérite, le fameux gaz moutarde. Les personnes touchées développent des neutropénies, une diminution des globules blancs chargés de nos défenses immunitaires. Beaucoup en meurent. Dès 1943, on commence à utiliser l'ypérite, par voie intraveineuse, pour traiter des lymphomes, mais les résultats sont divers. Les recherches se poursuivent et aboutissent à la fabrication de « moutardes azotées ». L'atome de soufre présent dans l'ypérite est remplacé par un atome d'azote. Il s'agit du premier agent alkylant. La chimiothérapie est née ! Les alkylants agissent particulièrement bien sur les cellules en multiplication comme dans les tumeurs, en provoquant des boucles dans l'ADN de ces cellules. Pour elles, cela signifie la mort cellulaire. Par la suite, beaucoup d'autres produits seront créés en tentant toujours de devenir plus spécifiques afin d'augmenter l'efficacité et de réduire les effets secondaires. (PDw)

des métastases sera grand. En revanche, par exemple pour le cancer du sein, en présence d'une tumeur à un stade avancé ou si la propension à développer des métastases est importante, nous aurons avantage à donner un traitement systémique comme l'hormonothérapie ou la chimiothérapie. Classiquement, on estime que la chirurgie et la radiothérapie sont des traitements curatifs, les études démontrent que la chimiothérapie donnée à bon escient augmente, elle aussi, ce taux de guérison. C'est donc la globalité du traitement qui est importante », explique le Pr Jean-Pascal Machiels, responsable du service d'oncologie médicale des Cliniques Universitaires Saint-Luc.

Lorsqu'un traitement de chimiothérapie (voir encadré : « D'un cancer à l'autre ») est administré avant un traitement de radiothérapie ou avant la chirurgie, on parle de traitement néo-adjuvant alors que lorsqu'on le donne après il s'agit de traitement adjuvant. « La chimiothérapie adjuvante ou néoadjuvante fait partie de la prise en charge des cancers du sein, du côlon, du poumon, de la vessie, etc. Beaucoup de tumeurs sont donc concernées et ce n'est pas parce que l'on recourt à la chimiothérapie que le patient est de ce fait palliatif ou non curable. D'ailleurs dans le cancer testiculaire ou certains cancers hématologiques, la chimiothérapie peut guérir parfois à elle seule la maladie métastatique », continue le spécialiste bruxellois.

Il ne faudrait donc pas diaboliser outre mesure les traitements chimiothérapeutiques. Les effets secondaires sont parfois importants, mais sans commune mesure par rapport à ce que l'on pouvait observer, il y a 15 ou 20 ans. Ne nous cachons pas cependant, l'alopécie, les nausées et les vomissements font encore partie des plaintes des patients traités. « Néanmoins,

par rapport à avant, nous ne devons plus arrêter le traitement en raison des effets secondaires que dans de rares cas, grâce notamment au développement de nouvelles substances anti-émétiques. Nous ne leurrerons pas non plus, les nouveaux traitements que l'on appelle « thérapies ciblées », provoquant eux aussi des effets secondaires parfois importants, même s'ils sont différents de ceux de la chimiothérapie. Pour tout cela, on essaie que le traitement supportif soit le mieux adapté possible. Enfin, il s'agit aussi de bien gérer la personne dans sa globalité avec un soutien psychologique, si nécessaire. La kinésithérapie, l'ergothérapie, la diététique, les soins esthétiques font partie aussi intégrante du traitement dans certains cancers.»

Mieux cibler le traitement...

À côté de la chimiothérapie, les thérapies dites ciblées agissent sur des voies moléculaires cellulaires spécifiques. Deux grandes familles d'inhibiteurs ont vu le jour ces dernières années : celle dont le suffixe est « inib » et l'autre dont le suffixe est « umab ». Les « inib » sont de petites molécules qui passent donc facilement la membrane des cellules. Elles agissent sur la partie intracellulaire (kinase) des récepteurs, bloquant la voie moléculaire impliquée. C'est le cas de l'imatinib qui bloque une protéine spécifique dans la leucémie myéloïde chronique.

Les « umab » sont des anticorps monoclonaux humanisés, de grosses molécules, qui vont agir à l'extérieur de la cellule tumorale en bloquant certains récepteurs de manière très sélective. Le trastuzumab bloque spécifiquement le récepteur HER2 surexprimé à la surface des cellules de certaines tumeurs du sein et induit une régression tumorale.

Si ces voies sont souvent surexprimées dans les cellules cancéreuses, elles ne sont pas inexistantes au niveau des cellules normales. « Quand on bloque une voie moléculaire précise, cela engendrera aussi une série d'effets secondaires qui peuvent être digestifs ou cutanés. Nous avons, cependant, assisté à de très belles réussites en thérapie ciblée avec le trastuzumab dans le cancer du sein ou l'imatinib dans la leucémie myéloïde chronique ou dans les tumeurs stromales gastro-intestinales. Ce sont des médicaments qui ont changé radicalement le pronostic de la maladie : sur la survie et sur la guérison de ces tumeurs. »

Agir sur l'environnement

À côté des cellules tumorales elles-mêmes, il est également possible d'agir sur l'environnement de la tumeur. Dans l'os par exemple, différentes substances comme des bisphosphonates et le dénosumab, empêchent les métastases de s'y développer, tout en assurant une meilleure solidité de l'os.

Une autre méthode est d'agir sur les vaisseaux sanguins. Les cellules tumorales sont gourmandes : elles ont besoin de nutriments et d'oxygène pour se déve-

70%
des patients cancéreux
devront bénéficier
d'un traitement
radiothérapeutique.



opper. Une de leurs fonctions est d'attirer les cellules capables de fabriquer de nouveaux vaisseaux sanguins grâce à un phénomène appelé néo-angiogenèse. Les médicaments qui agissent contre ce phénomène sont appelés « anti-angiogéniques ». Ils peuvent agir contre une série de molécules, les facteurs de croissance endothéliale vasculaire ou Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) ou contre leur récepteur. À l'état normal, le VEGF participe au développement de la vascularisation chez l'embryon en se liant à différents récepteurs, les VEGF-R. Certains de ceux-ci participent au développement des vaisseaux sanguins, d'autres à celui des vaisseaux lymphatiques. Il est évident que, dans les conditions physiologiques, l'expression du VEGF et de ses récepteurs est

« C'est la globalité du traitement qui est importante. »

très contrôlée. C'est le manque d'oxygène ou hypoxie qui entraîne une angiogenèse exacerbée. Or, les tumeurs sont très vite confrontées à ce problème et produisent donc des facteurs pro-angiogéniques en quantité. A côté de l'hypoxie, des phénomènes inflammatoires surviennent également et favorisent la néo-angiogenèse. Cette néo-vascularisation participerait aussi, selon des études récentes, à la dissémination de la tumeur. Il s'agissait donc d'une cible de choix pour la mise au point de nouveaux médicaments.

Une fois de plus, les « umab » et les « inib » entrent en scène. Le bévacizumab est le premier anticorps monoclonal à avoir eu l'autorisation de mise sur le marché par la FDA américaine en 2004. Il agit sur le VEGF en inhibant la liaison avec son récepteur et bloque donc toute l'activité en aval. Ce médicament a créé une véritable révolution dans la prise en charge du cancer colorectal puisqu'il a permis, en association avec une chimiothérapie, d'augmenter de plusieurs mois la survie de patients présentant un cancer colorectal métastatique, ce que l'on attendait à l'époque depuis 20 ans ! Aujourd'hui, il est utilisé dans d'autres types de cancers métastatiques : reins, ovaires et poumons, notamment. Malheu-

reusement, les tumeurs peuvent développer des résistances (voir « Les tumeurs font de la résistance ») et, par ailleurs, tous les patients ne semblent pas sensibles au même titre. C'est probablement l'un des grands apports de la biologie moléculaire ces dernières années.

Les « inib » ont aussi leur rôle à jouer. S'ils utilisent tous le même mécanisme d'action sur la voies de transmission d'un signal, ces voies sont différentes pour chacun d'entre eux ; ainsi, leur action est différente tout comme leurs effets secondaires. La particularité des « inib » est d'agir sur plusieurs cibles en même temps, multipliant alors ainsi les risques d'effets secondaires. Les chercheurs et les cliniciens tentent évidemment de trouver des molécules spécifiques afin d'augmenter l'efficacité et réduire les effets indésirables. Le sunitinib est utilisé dans le traitement du cancer rénal métastatique. Il s'agit de l'un des premiers représentants de sa classe. Depuis d'autres médicaments plus spécifiques ont été développés et sont en cours de validation.

Enfin, pour terminer ce rapide tour d'horizon, il faut encore citer les inhibiteurs du mTOR, diminutif de « mammalian Target Of Rapamycine ». mTOR contrôle de nombreuses voies métaboliques de la

« Notre système immunitaire nous défend habituellement contre les ennemis extérieurs comme des bactéries ou des virus, mais aussi intérieurs. Cependant, il arrive aussi que le système immunitaire ne reconnaisse pas l'ennemi, car celui-ci utilise de stratagèmes pour passer inaperçu. »



croissance cellulaire, mais aussi de l'angiogenèse tumorale. En l'inhibant, on agit directement sur l'expression du VEGF au sein de la tumeur.

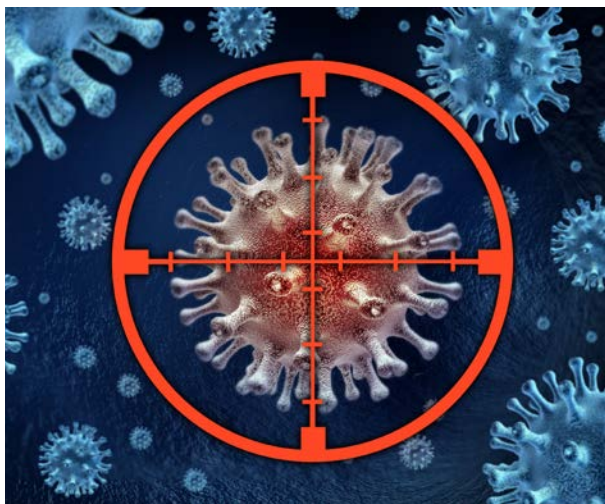
L'action des médicaments agissant sur l'environnement de la tumeur se fait sur plusieurs fronts. Cependant les tumeurs mettent aussi en place des stratégies pour contourner l'effet de ces médicaments. (voir « Les tumeurs font de la résistance »)

Agir sur la pédale de frein !

Notre système immunitaire nous défend habituellement contre les ennemis extérieurs comme des bactéries ou des virus, mais aussi intérieurs. Parfois, ces réactions se déroulent à mauvais escient provoquant des maladies auto-immunes. Cependant, il arrive aussi que le système immunitaire ne reconnaisse pas l'ennemi, car celui-ci utilise de stratagèmes pour passer inaperçu. C'est exactement ce qui se passe lorsqu'une tumeur se développe. Les cellules tumorales expriment à leur surface des molécules qui inhibent l'action des lymphocytes T, des cellules du système immunitaire chargées de nous défendre. Parmi ces molécules, on retrouve PD-L1, qui signifie Programmed Death – ligand 1. Il s'agit d'un ligand, qui se lie à un récepteur appelé PD-1. Ce dernier se trouve à la surface des lymphocytes T. La liaison entre PD-1 et PD-L1 inhibe la prolifération des lymphocytes T potentiellement dirigés contre la tumeur,

ce qui permet à cette dernière de continuer à proliférer.

Une autre famille de récepteurs se trouvant sur les lymphocytes T, les CTLA-4, inhibe la prolifération massive des lymphocytes, selon à peu près le même mécanisme mis en jeu par PD-1 et PD-L1. Or les cellules tumorales peuvent exprimer le ligand pour CTLA-4, ce qui leur permet de se protéger d'une autre manière des attaques des cellules immunitaires en contrôlant leur nombre. PD-1, PD-L1, CTLA-4 et d'autres sont des check-points immunologiques ou freins du système immunitaire. En comprenant mieux les différentes actions des cellules tumorales sur le système immunitaire, les chercheurs et les cliniciens ont pu mettre au point des molécules spécifiques qui vont agir sur les récepteurs ou leur ligand. Ces molécules sont appelées « inhibiteurs du check-points immunologiques » et constituent l'un des derniers progrès majeurs en matière de thérapie anticancéreuse. Les premiers résultats cliniques ont été enregistrés voici quelques années et ces médicaments commencent à être utilisés régulièrement. Le mélanome a été le premier à faire l'objet de toutes les attentions de ce point de vue, car cela fait longtemps que des chercheurs, belges notamment, tentent de mettre au point un vaccin contre ce cancer. Aujourd'hui, on envisage d'utiliser ces traitements dans d'autres types de cancers.





+40%

La survie et la survie sans progression sont augmentées de 40% en faveur de la combinaison des inhibiteurs de BRAF et de MEK par rapport à la monothérapie anti-BRAF seule

Les effets secondaires liés à l'utilisation de médicaments anti-PD-1 et anti-CTLA-4 sont essentiellement auto-immunitaires, mais restent généralement contrôlables avec un traitement symptomatique adapté. Les effets indésirables dus aux traitements anti PD-L1 sont par contre moindres puisque PD-L1 est exprimé exclusivement par la tumeur.

Effets secondaires : à deux, c'est mieux !

La plupart des traitements médicaux sont donnés par séquence ou conjointement. On pourrait croire que cela risque d'augmenter les effets secondaires, mais ce n'est bien souvent pas le cas. Tout d'abord, les doses administrées conjointement sont bien souvent moindres que celles administrées séparément. De plus, ces médicaments n'agissent pas sur les mêmes cibles : les effets secondaires seront donc différents. Enfin, en combinant certains médicaments entre eux, on parvient à réduire les effets secondaires, car une molécule contrecarre les effets indésirables de l'autre.

C'est la bonne surprise qu'ont eue les chercheurs en associant des inhibiteurs d'une des voies moléculaires qui favorise la multiplication des cellules tumorales dans le mélanome. Cette voie moléculaire est appelée la voie des MAP-kinases ou MAPK (Mitogen Activated Protein Kinase). Dans cette voie de signalisation, on re-

trouve le proto-oncogène RAF, diminutif de Rapidly Accelerated Fibrosarcoma. Il s'agit d'une famille de gènes comportant 3 membres : A-RAF, B-RAF et C-RAF. Dans le mélanome, la mutation qui concerne BRAF est retrouvée chez environ 40 à 50% des patients. Comme il s'agit d'une voie moléculaire essentielle, la mutation constitue une aubaine pour les thérapeutes comme cible thérapeutique. Des médicaments ont été développés dans ce sens.

Toutefois 10% des patients sont résistants d'emblée au traitement et beaucoup le deviennent par la suite (**voir « Les tumeurs font de la résistance »**). En agissant sur une autre mutation de la même voie métabolique, le MEK, il est possible de réduire les résistances, mais en plus de diminuer la survenue de lésions secondaires précancéreuses ou cancéreuses même si les autres effets secondaires, digestifs notamment, ont augmenté tout en restant gérables. La survie est elle-même augmentée de 31% selon certaines études. Dans d'autres, la survie et la survie sans progression sont augmentées de 40% en faveur de la combinaison des inhibiteurs de BRAF et de MEK par rapport à la monothérapie anti-BRAF seule.

Les avancées thérapeutiques majeures que nous avons connues ces dernières années sont le fruit du travail en amont de la recherche fondamentale. « Aujourd'hui, on comprend mieux la carcinogénèse ain-

si que la complexité des processus qui la régissent. Les traitements sont nombreux, mais ils ont des limitations en termes de résistances et d'effets secondaires. Nous devons espérer que cette compréhension va permettre de développer d'autres traitements qui auront un impact plus grand encore sur la survie et sur la qualité de vie », conclut Jean-Pascal Machiels.

Pierre Dewaele

(1) Article écrit en orthographe rectifiée.

« Les avancées thérapeutiques majeures que nous avons connues ces dernières années sont le fruit du travail en amont de la recherche fondamentale. »

Les tumeurs font de la résistance...



« Tenter d'expliquer le phénomène de résistance intrinsèque revient à étudier les caractéristiques génétiques de la tumeur. »

Les pessimistes diront qu'il existe autant de mécanismes de résistance tumorale au traitement qu'il existe de traitements et de tumeurs. Toutefois, les optimistes pensent aussi qu'il est possible d'attaquer une tumeur selon plusieurs approches thérapeutiques en multipliant les traitements soit de manière séquentielle, soit en les donnant conjointement. Parallèlement à la recherche de nouvelles cibles pour de nouveaux médicaments, les chercheurs s'intéressent également à mieux comprendre les mécanismes de résistance pour mieux les combattre.

« Le séquençage des gènes tumoraux permet aujourd'hui de déterminer des catégories particulières de patients. »

La résistance tumorale peut se diviser en deux catégories : d'une part, les tumeurs qui seront d'emblée résistantes à un traitement, ce que l'on appelle « résistance intrinsèque » et, d'autre part, les tumeurs qui deviennent résistantes à la suite d'un traitement, autrement dit « les résistances secondaires ».

Tenter d'expliquer le phénomène de résistance intrinsèque revient à étudier les caractéristiques génétiques de la tumeur, en d'autres termes à séquencer son génome.

Perdre, c'est aussi résister...

Si une tumeur présente la perte dans son génome d'une cible thérapeutique, il semble évident que le médicament ne pourra pas être efficace. Ainsi, le gène PTEN est considéré comme un gène suppresseur de la tumeur. S'il est absent, son activation est impossible et la tumeur peut continuer de croître. Pour contrer cette résistance, il serait possible théoriquement d'utiliser des inhibiteurs qui agiraient en aval. (voir schéma)

La perte de PTEN engendre une prolifération tumorale pouvant dépasser, d'emblée, les capacités thérapeutiques des antitumoraux.

Le séquençage des gènes tumoraux (voir « Trouver la bonne séquence ») permet aujourd'hui de déterminer des catégories particulières de patients. Ainsi, pour le cancer colorectal, par exemple, on connaît le gène RAS qui peut être muté ou non. La présence de la mutation est, de mauvais pronostic. Cependant, cette mutation détermine aussi la sensibilité de la tumeur à un traitement. Dans le cas du RAS, elle est diminuée. Les patients présentant une version non mutée, dite « sauvage » du gène, tirent plus de bénéfice du traitement. Ce bénéfice se traduit en mois de survie globale supplémentaire pour les patients avec un gène sauvage bénéficiant de ce traitement.

Un autre mécanisme implique l'environnement de la tumeur. Les cellules voisines de celle-ci vont se mettre à sécréter des facteurs de croissance pour le compte de la tumeur, comme le facteur de croissance hépatocytaire (HGF) activé dans le mélanome. Ce facteur va réduire la sensibilité de la tumeur aux inhibiteurs du BRAF (voir « Effets secondaires : à deux, c'est mieux ! ») en activant une voie moléculaire sous-jacente à l'action de l'inhibiteur. Dans le cas d'une résistance intrinsèque, les cellules voisines produisent d'emblée le HGF avant même tout traitement. Des études ont montré que les patients avec un taux circulant important de HGF dans le plasma ont répondu moins bien au traitement. Le dosage de HGF pourrait être un marqueur prédictif de réponse au traitement. Ce qui permettrait d'éviter de traiter des patients inutilement. Une des alternatives envisagées pour contourner cette résistance est d'associer à l'inhibiteur de BRAF un inhibiteur de HGF ou d'une des molécules agissant sur la voie métabolique sous-jacente.

Après que la tumeur ait connu une sensibilité au traitement, ce dernier peut perdre de son efficacité. Ce phénomène peut-être en partie dû à l'hétérogénéité moléculaire de la tumeur (voir « Hétérogénéité : la clé du problème »).

Des phénomènes d'amplification du gène provoquant une surexpression de la cible thérapeutique, la perte ou l'inactivation d'un gène ou encore la mutation d'un autre sont autant de phénomènes qui peuvent évidemment exister avant tout traitement, mais aussi après celui-ci.

Il y a un phénomène de sélection darwinienne ou de pression sélective du traitement. Cela signifie que des cellules résistantes au traitement existent dans la tumeur et que ce sont elles qui pourraient prendre la place de celles qui y sont sensibles. Une autre possibilité non exclusive de la première est que les cellules tumorales développent un système d'échappement au traitement. Par exemple, la surproduction de protéines transmembranaires, comme la gp170, qui sont des pompes entraînant une diminution de la concentration du médicament à l'intérieur de la cellule, diminuant donc son efficacité.

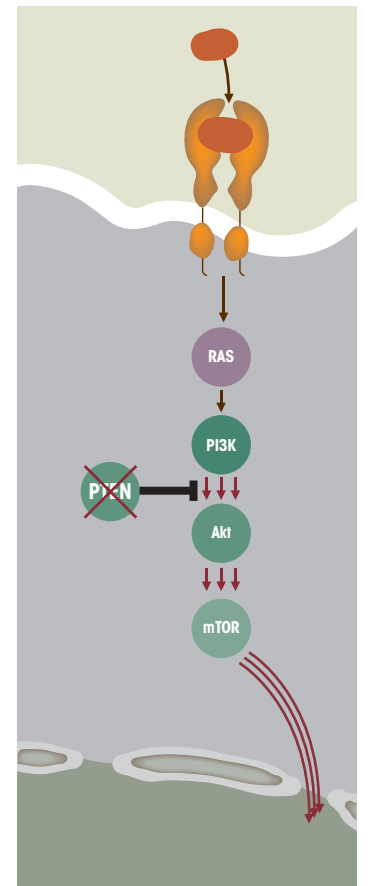
Actions paradoxales

Dans le cas des anti-angiogéniques (voir « Agir sur l'environnement »), le mécanisme de résistance est un peu différent puisqu'il s'agit plutôt d'un échappement. La tumeur va trouver une alternative pour poursuivre sa croissance alors que la molécule peut toujours être active. Cette réponse adaptative de la tumeur est probablement due à différents mécanismes qui s'additionnent et qui interagissent. Il peut s'agir de la production de facteurs angiogéniques redondants qui ne sont pas bloqués par les inhibiteurs du VEGF comme certains autres facteurs de croissance, la perte de la dépendance au VEGF ou l'augmentation à la tolérance de l'hypoxie tumorale ou encore l'augmentation de facteurs de croissance compensant l'inhibition de signalisation du VEGF.

Pour tenter d'appréhender la complexité de ce fragile équilibre entre tumeur, vaisseaux et traitement, il est intéressant de savoir que les anti-VEGF assurent, outre l'inhibition de l'élaboration de nouveaux vaisseaux sanguins, la stabilisation des vaisseaux sanguins qui persistent. Cette normalisation vasculaire permet d'obtenir une augmentation de l'efficacité des traitements de chimiothérapie dans cer-

tains tumeurs. De plus, elle limite l'extravasation des cellules tumorales et leur dissémination et donc la formation de métastases. Enfin, elle augmenterait aussi l'efficacité de la radiothérapie, notamment dans le cancer rectal. Cependant, cette normalisation diminue elle-même l'efficacité des anti-VEGF et favoriserait la croissance tumorale...

La perte de PTEN engendre une prolifération tumorale pouvant dépasser, d'emblée, les capacités thérapeutiques des antitumoraux.



20
chimistes et 2 ans de
travail nécessaires pour
obtenir le médicament
actif

Dans le cas du mélanome présentant une mutation BRAF, des chercheurs français ont montré l'année dernière que le processus d'échappement au traitement implique un complexe protéique appelé eIF4F, eIF désignant les facteurs eukaryotiques d'initiation, protéines indispensables pour le démarrage de la traduction de l'ARN messager en protéines. A partir de biopsies de tumeurs, ils ont découvert que la production d'eIF4F était augmentée dans les cellules résistantes aux inhibiteurs de BRAF et réduites lorsque la tumeur était sensible.

Enfin, l'hormonothérapie anticancéreuse constitue probablement le moyen médical le plus ancien de lutter contre les cancers dits hormonodépendants, comme certains cancers du sein ou certains cancers prostatiques. Des chercheurs suisses ont mis en évidence en 2010 que la résistance à un anti-œstrogène comme le tamoxifène utilisé dans le cancer mammaire n'était pas forcément due à la perte du récepteur aux œstrogènes par les cellules tumorales. Il s'agirait plutôt d'une activation indirecte du récepteur aux œstrogènes grâce à un second messager qui serait un intermédiaire de transmission d'une information de l'extérieur à l'intérieur de la cellule. En septembre dernier, c'est une équipe française de l'Institut Curie (Paris), notamment, qui étudie la résistance à l'hormonothérapie selon 4 modèles différents mettant en jeu différents traitements. Ces modèles utilisent des xénogreffes de tumeur mammaire humaine sur des animaux. Ces greffes tumorales reproduisent

toutes les caractéristiques des cancers humains ainsi que leur réaction aux traitements. Les chercheurs ont découvert que l'expression des gènes varie non seulement d'une tumeur à l'autre, mais diffère aussi en fonction de l'hormonothérapie administrée. Le point commun entre ces tumeurs reste, selon les chercheurs, la surexpression des gènes impliqués dans la croissance tumorale, la mort et la survie cellulaire.

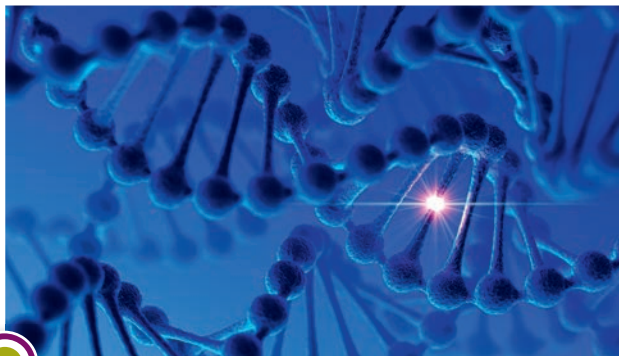
La résistance d'une tumeur à un médicament donné n'est probablement pas aussi simple qu'une sélection de clones tumoraux n'exprimant plus la cible du médicament initial. Plusieurs facteurs entrent en jeu, dont l'expression des gènes eux-mêmes en fonction de l'environnement dans lequel il se trouve et donc des traitements administrés. Cela signifie que les tumeurs sont aussi hétérogènes tant d'un point de vue biomoléculaire que cellulaire. Cette question est cruciale non seulement d'un point de vue prédictif au sujet de l'efficacité de l'un ou l'autre traitement, mais aussi pronostique, ce qui engage la survie même du patient.

La note d'espoir est que les recherches mènent la bataille sur tous les fronts. Même si les résistances apparaissent, la recherche trouve de nouveaux remèdes pour les contrecarrer. Il n'existe pas de traitement miracle actuellement, mais une kyrielle de nouvelles molécules capables, sinon de guérir les cancers, de permettre au patient de vivre plus longtemps et dans de meilleures conditions.

Pierre Dewaele



« La résistance d'une tumeur à un médicament donné n'est probablement pas aussi simple qu'une sélection de clones tumoraux n'exprimant plus la cible du médicament initial. »



HÉTÉROGÉNÉITÉ : LA CLÉ DU PROBLÈME ?

La question de l'hétérogénéité tumorale est essentielle à plusieurs titres. Elle mériterait probablement un dossier à elle seule, car elle concerne non seulement les traitements, mais aussi le diagnostic et la surveillance étroite de la tumeur primaire et de ses métastases. Cela signifie de multiplier les biopsies ou de trouver le moyen d'évaluer la tumeur par des prélèvements sanguins : cellules circulantes, ADN circulants, etc. (Voir « Trouver la bonne séquence »)

A côté de l'étude du séquençage dans d'immenses projets comme TCGA (The Cancer Genome Atlas) et l'ICGC (International Cancer Genome Consortium) qui ont permis de réaliser un catalogue des variations intergénomiques, les cliniciens commencent à considérer également l'hétérogénéité phénotypique non-génétique et l'hétérogénéité fonctionnelle des tumeurs tout comme celle du microenvironnement de celle-ci. Actuellement, l'approche biomoléculaire ne tient compte pratiquement que de la variation interindividuelle des tumeurs alors que les recherches montrent une variabilité spatiale et temporelle d'une même tumeur chez un même patient.

« La question de l'utilisation de biomarqueurs extraits de l'ADN circulant ou des cellules tumorales circulantes n'est peut-être pas aussi pertinente qu'on le pense pour évaluer la réponse de la tumeur au traitement : nous disposons déjà de marqueurs tumoraux pour cela. En revanche, analyser l'ADN tumoral pour détecter les anomalies moléculaires et pouvoir agir plus efficacement au moment de la rechute me semble beaucoup plus utile », explique le Pr J-P Machiels.

Cela étant, les hétérogénéités interindividuelle et intratumorale vont causer quelques difficultés pour la mise en œuvre d'études cliniques. Tout d'abord, les marqueurs peuvent ne pas être connus. Ensuite, il est possible que l'on détecte des clones tumoraux n'ayant aucune importance sur le plan clinique. Les prémisses de l'équation devant conduire à un traitement ciblé seraient donc fausses. Enfin, on l'a dit, l'hétérogénéité tumorale peut résulter aussi d'altérations extragénomiques comme la plasticité cellulaire ou des manifestations épigénomiques, régulant l'expression des gènes.

Une meilleure compréhension de l'interaction de tous ces phénomènes ne pourra s'opérer qu'avec un investissement accru dans la recherche fondamentale concernant ceux-ci. L'enjeu est de taille puisqu'il s'agit ni plus ni moins de réaliser une individualisation des soins afin de répondre au mieux aux besoins des patients. (PDW)



Le futur se conjugue au présent !

Il est pratiquement impossible d'évoquer toutes les voies de recherche qui doivent être menées afin de lutter plus efficacement contre « le » cancer ! On sait aujourd'hui qu'il faudra attaquer la tumeur sous plusieurs approches pour, si possible, la rendre inoffensive à vie, au mieux la faire disparaître totalement sans risque de récurrence. Pour cela, on imagine de nouvelles stratégies. Celles évoquées plus haut ou ailleurs dans ce numéro sont disponibles ou sur le point de l'être. Evoquons ici celles qui pourraient venir d'ici quelques années...



GLOSSAIRE

Anti-émétique : médicament luttant contre les nausées et les vomissements.

Chacune d'entre elles mériterait aussi un article entier afin de comprendre d'où vient l'idée de les utiliser en thérapie anticancéreuse... Il y a une variation selon les types de cancer. C'est probablement pour les tumeurs les plus accessibles que les progrès ont été les plus importants. Le mélanome, en tout cas la tumeur primaire, peut être facilement biopsié. C'est ainsi que les traitements en immunothérapie utilisant le transfert adoptif de cellules T et de cellules dendritiques connaissent un développement important pour cette tumeur, mais ils en concernent aussi d'autres déjà. On prélève des lymphocytes ayant infiltré la tumeur, on les multiplie et on les active afin qu'il agisse contre la tumeur et uniquement contre celle-ci. (voir « Leucémie : Des progrès patents ! »)

On citera encore les inhibiteurs des télomérases. Ceux-ci sont notamment testés dans les leucémies aiguës. Pour mémoire, les télomères sont les petits bouts d'ADN situés aux extrémités des chromosomes. Un de leurs rôles est d'éviter la fusion des chromosomes entre eux. Les télomères sont non-codants. Ces séquences sont ajoutées par une hormone appelée « télomérase ». Avec l'âge, les chaînes de télomères raccourcissent à chaque division cellulaire. Au bout d'un temps, faute de télomères, la cellule meurt. Dans le cas du cancer, les télomérases tournent à plein régime, évitant ainsi la sénescence cellulaire. Différentes molécules sont à l'essai actuellement notamment celles connues sous le nom de code BIBR1532, un inhibiteur non nucléosidique.

En effet, on peut tenter de déstabiliser la cellule tumorale en l'obligeant à se suicider en quelque sorte. C'est aussi ce que tentent de réaliser des chercheurs en interférant avec la production de protéines de choc thermique comme HSP-90 (Heat Shock Protein). Cette protéine est produite à l'état normal lors d'élévation de la température et pendant les chocs infectieux. Elles stabilisent les protéines qu'elles chaperonnent d'où leur nom de protéines chaperonnes. Différentes molécules existent dont deux antibiotiques connus depuis les années 70...

Impossible de les citer tous, mais s'il ne devait en rester qu'un, la thérapie génique s'impose. Elle n'est pas plus avancée que d'autres traitements, au contraire ! Certains mettent même en doute son bienfondé. Il ne s'agit évidemment pas de virus pris en tant que tels. Ils sont tout d'abord conditionnés pour atteindre la tumeur puis le virus introduit un gène suicide dans le patrimoine génétique de la cellule. Actuellement, ces stratégies sont utilisées dans l'inhibition de l'angiogénèse, la radiothérapie métabolique à l'Iode 131 et la virothérapie. Ils sont développés aussi dans les approches vaccinales anticancéreuses. Ces vaccins sont soit curatifs soit préventifs et certains seront abordés dans d'autres articles de ce numéro.

Pierre Dewaele

Pierre Sonveaux

Une vocation pour la recherche scientifique

CV EN BREF

Juin 1998

Diplôme de Pharmacien (UCL)

Octobre 1998

Aspirant Télévie

Septembre 2000

Diplôme d'Études Approfondies (DEA) en Sciences Pharmaceutiques (UCL)

Octobre 2000

Aspirant F.R.S.-FNRS

Janvier 2004

Docteur en Sciences Pharmaceutiques (UCL)

Février 2004 - Septembre 2008

Post-doctorat (Université de Duke, USA et UCL), Boursier de la Belgian American Educational Foundation (BAEF)

Octobre 2004

Chargé de Recherche F.R.S.-FNRS

Depuis octobre 2008

Chercheur qualifié F.R.S-FNRS, UCL

Prenez une bonne dose de passion, ce qu'il faut de prudence et un environnement familial baigné de recherche scientifique et vous obtiendrez un chercheur de la trempe de Pierre Sonveaux, Chercheur Qualifié du F.R.S-FNRS et Professeur au Pôle de Pharmacothérapie de l'Institut de Recherche Expérimentale et Clinique de l'UCL. Rencontre.

L'attrait pour la recherche, chez les Sonveaux, c'est une histoire de famille. Anne-Marie Polomé et Etienne Sonveaux, les parents de Pierre Sonveaux, étaient tous deux professeurs à l'UCL et aux Facultés Universitaires Saint-Louis. Avant même d'entrer à l'université, Pierre Sonveaux envisageait déjà de se consacrer à la recherche scientifique. « J'étais très déterminé ! En m'inscrivant à l'UCL, je savais que je voulais faire un doctorat mais il restait une inconnue : la discipline à laquelle j'allais me consacrer... J'hési-

tais entre la chimie et la biologie. Je me suis donc inscrit à une candidature polyvalente qui m'offrait une vue d'ensemble des options scientifiques. À la fin du premier semestre, j'ai finalement opté pour les sciences pharmaceutiques qui proposaient une vision large des sciences de la santé », se rappelle le chercheur.

Vive le statut d'étudiant-chercheur

En licence, dès qu'il entend parler du statut d'étudiant-chercheur, Pierre Sonveaux

saute sur l'occasion ! « Mes études n'ont fait qu'attiser mon intérêt pour la recherche biomédicale. Lorsque j'ai appris qu'il était possible de convertir des heures de travaux dirigés en heures de travail dans un laboratoire, je me suis lancé. Et c'est dans le laboratoire de chimie pharmaceutique du Professeur Didier Lambert que j'ai fait mes premiers pas en recherche. »

Ensuite, Pierre Sonveaux passe un peu plus d'un an dans le laboratoire du Professeur Benoît Van den Eynde où il dé-



« Tous les travaux réalisés par mon équipe ont la même finalité : développer et améliorer le traitement du cancer. »

couvre la recherche contre le cancer. Il travaille plus particulièrement en immunothérapie anticancéreuse. Sa curiosité est piquée au vif. « Après avoir obtenu un diplôme d'études approfondies, je voulais en savoir plus sur le microenvironnement tumoral, sur la manière dont les cellules cancéreuses et les cellules de leur hôte interagissent ». Il rejoint alors le laboratoire du Professeur Olivier Feron pour y réaliser une thèse de doctorat portant sur les relations entre les tumeurs et leurs vaisseaux sanguins. Ces travaux ont alimentés de nombreuses publications qui lui ouvrent les portes du laboratoire du Professeur Mark W. Dewhirst à l'Université de Duke, aux Etats-Unis.

Quand le hasard fait bien les choses

Arrivé à Duke pour poursuivre ses travaux en oncologie vasculaire en tant que post-doctorant, Pierre Sonveaux se retrouve face à une expérience qui ne fonctionne pas. Ce qui lui rappelle étrangement une observation précédente... « Lors d'une expérience au laboratoire d'Olivier Feron, j'avais injecté des cellules d'un cancer du col de l'utérus dans la cuisse droite de 20 souris, mais aucun animal n'avait développé de cancer. Dans le cadre d'une autre expérience, j'avais repris 10 de ces souris auxquelles j'avais injecté des cellules de fibrosarcome dans la cuisse gauche. Et là, surprise : les souris ont développé les deux cancers en même temps ! A l'époque, cette observation m'avait interpellée et j'avais archivé des échantillons. Mais j'avais d'autres expériences plus urgentes en cours, ce qui fait que je n'ai pas analysé les échantillons à ce moment-là. »

Pierre Sonveaux range cette observation dans un coin de sa tête et part aux Etats-Unis. Sauf que la même histoire se répète avec deux autres types de tumeurs. Très vite, le chercheur se remémore sa première expérience similaire et convainc son directeur de recherche de le laisser investiguer cette piste. « Je voulais absolument comprendre le mécanisme qui permettait à certaines tumeurs d'activer la croissance d'autres tumeurs. L'analyse comparative des échantillons collectés en Belgique et aux Etats-Unis a révélé que les tumeurs instigatrices alimentaient les tumeurs dormantes avec un substrat énergétique particulier, le lactate. C'est donc finalement grâce à ces deux observations

fortuites que s'est développé mon champ d'investigation, l'étude du métabolisme tumoral. Peu après mon retour à l'UCL, j'ai développé ce nouveau domaine de recherche grâce à un mandat de Chercheur qualifié F.R.S.-FNRS », poursuit-il.

Développer sa propre équipe de recherche

En 2009, l'obtention d'une bourse européenne ERC Starting Grant lui permet de mettre sur pied sa propre équipe. « Nous sommes passé de deux chercheurs à une quinzaine poursuivant le même objectif : découvrir et valider de nouveaux traitements anticancéreux ciblant le métabolisme tumoral. » Des travaux qui se sont révélés payants puisque l'équipe de Pierre Sonveaux a notamment découvert récemment qu'une famille de composés pharmacologiques est capable d'empêcher l'apparition de métastases tumorales chez la souris. (Ndlr : voir article page 32)

Au cœur de la recherche translationnelle

Jusqu'à présent, Pierre Sonveaux a suivi la même ligne directrice : mener des recherches translationnelles. C'est-à-dire ? « Il n'est pas question de faire uniquement de la recherche fondamentale. Celle-ci est bien entendu absolument nécessaire, mais c'est lorsqu'elle mène à des applications thérapeutiques qu'elle est la plus utile à la société. Tous les travaux réalisés par mon équipe ont la même finalité : développer et améliorer le traitement du cancer. Pour ce faire, nous avons multiplié les axes de recherche fondamentale. Nous nous sommes par exemple intéressés au métabolisme des tumeurs mais aussi à l'angiogenèse et à l'imagerie médicale. Et dès qu'un de nos travaux montre qu'il peut apporter sa pierre à l'arsenal thérapeutique, nous embrayons directement sur la recherche appliquée », conclut-il.

Elise Dubuisson



Pierre Sonveaux
Chercheur Qualifié FRS-FNRS
FATH, UCL
pierre.sonveaux@uclouvain.be



BIEN PLUS QUE DE LA RECHERCHE !

Si Pierre Sonveaux passe beaucoup de temps au laboratoire, ce n'est pas que pour y faire de la recherche : « Il faut aussi chercher constamment des financements pour pouvoir continuer nos recherches et accompagner les jeunes chercheurs de mon équipe. Je veux qu'ils s'y sentent bien, qu'ils aient les moyens de mettre en place leurs projets de recherche. Et ce avec suffisamment d'indépendance pour qu'ils puissent un jour monter leur propre équipe. Transmettre aux jeunes la passion pour la recherche fait partie de ma vocation. »

« Dès qu'un de nos travaux montre qu'il peut apporter sa pierre à l'arsenal thérapeutique, nous embrayons directement sur la recherche appliquée. »



Pr Pierre Sonveaux, UCL



UN CHERCHEUR TRÈS IMPLIQUÉ DANS LE TÉLÉVIE

Lorsqu'il parle de ses travaux, Pierre Sonveaux ne manque pas de citer ses collaborateurs et les organismes qui apportent l'aide financière permettant de mener ses recherches à bien. C'est donc très naturellement qu'il estime être de son devoir d'aller sur le terrain expliquer aux donateurs à quoi ont servi leurs dons, ce qu'ils ont permis de découvrir, la manière dont ils devraient améliorer les traitements. « Je considère que cela fait partie de ma mission de chercheur d'aller voir les gens pour leur dire que la science avance et que les progrès sont là. Il faut aussi prendre le temps de leur expliquer que les découvertes expérimentales faites à l'université ne sont pas toujours directement transposables en routine clinique. L'expérimentation clinique doit être menée avec rigueur pour espérer valider de nouveaux traitements anticancéreux. »

Le chercheur a d'ailleurs accepté d'être le parrain du 10ème challenge Allan Sport-Télévie. « C'est une manière formidable de faire connaître les travaux des chercheurs de notre communauté au grand public. »



Dévoués à la lutte contre le cancer

Ce 100^e numéro montre combien la passion et la dévotion des chercheurs sont non seulement toujours présentes, mais grandissantes depuis 25 ans. Les pages qui suivent détaillent quelques avancées dans le domaine de l'oncologie et mettent une fois de plus en avant l'importance de la recherche fondamentale pour lutter contre cette maladie encore mortelle qu'est le cancer.

19 avril
rallye

25 avril
Soirée de clôture

www.televie.be



Cancer et thérapies anti-angiogéniques, une percée remarquée



Les thérapies anti-cancer gagnent en subtilité. Il est loin le temps où l'on tuait les cellules tumorales par chimio- ou radiothérapie en limitant les dégâts collatéraux. Aujourd'hui, avec les traitements ciblés, on bloque spécifiquement des mécanismes tumoraux ou des voies de signalisation particulières. Approche prometteuse, l'inactivation de l'angiogenèse de la tumeur. Celle-ci, privée de ses ressources, ne peut se développer, régresse. Les recherches de l'équipe d'Agnès Noël menées avec le soutien du Télévie viennent d'être remarquées par des observateurs américains. Par ailleurs, un autre travail de la même équipe ouvre de nouvelles pistes pour le cancer du sein.

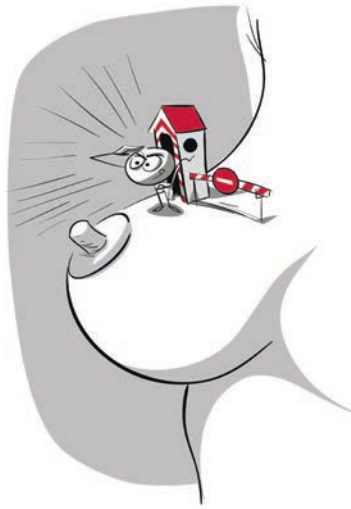
L'angiogenèse (angi(o) du grec ageion : « vaisseau ») est le développement de tout le réseau vasculaire que met en place la tumeur pour nourrir ses cellules et croître. C'est une cible thérapeutique de choix et l'idée d'asphyxier les tumeurs par une approche « anti-angiogénique » n'est pas nouvelle : on empêche le facteur de croissance (le VEGF, Vascular Endothelial Growth Factor) de stimuler la croissance des parois des vaisseaux sanguins en bloquant ses sites d'action, ses récepteurs cellulaires, les VEGFRs (les Vascular Endothelial Growth Factor Receptors). Alors, les vaisseaux sanguins de la tumeur ne se développent plus. La tumeur entre en hypoxie (absence d'oxygène) et sa crois-

sance ralentit. Et voilà le hic : outre que ce traitement est un peu toxique, l'efficacité ne dure pas. Souvent, après une phase de latence, les tumeurs repartent de plus belle, encore plus agressives. Pourquoi, et que se passe-t-il ?

C'est l'objet des recherches menées par l'équipe du Professeur Agnès Noël et du Docteur Nor Eddine Sounni au GIGA-CANCER (le Laboratoire de Biologie des Tumeurs et du Développement) de l'Université de Liège. Il s'agit d'abord de comprendre comment les cellules cancéreuses s'adaptent pour devenir résistantes au traitement. Ensuite de trouver le moyen de les y rendre sensibles. Et



Pr Agnès Noël et Dr Nor Eddine Sounni, ULg



l'équipe d'Agnès Noël vient de lever un lièvre : le métabolisme des graisses. L'article, issu d'un travail multidisciplinaire, est paru dans *Cell Metabolism*⁽¹⁾.

Modèles murins

Difficile d'étudier in vitro l'angiogenèse d'une tumeur puisque toutes les cellules d'un tissu participent à la formation d'un tissu cancéreux. Il existe en effet des interactions particulières entre la tumeur et son hôte, par lesquelles elle élabore un micro-environnement à son service, s'adaptant ainsi à son hôte. Donc, pour comprendre ce qui se passe, impossible de mettre simplement des cellules tumorales en culture pour observer leur réponse à un traitement. Actuellement, ces recherches sont menées chez la souris sur des tumeurs des poumons, du sein et du colon.

Approche globale

Pour aborder ce problème complexe, les chercheurs ont appliqué des approches « omiques », où l'on examine les profils globaux de catégories entières de molécules. On peut ainsi étudier tous les ARNs messagers — les gènes transcrits — par la transcriptomique, toutes les protéines par la protéomique, et tous les métabolites par la métabolomique. Ce genre d'approche est très tendance en recherche biomédicale, grâce aux nouveaux outils et algorithmes qui peuvent brasser des masses de données. Ce qui apparaît de cette vision d'ensemble est fascinant : les chercheurs ont découvert un basculement du métabolisme des cellules. Les voies du glucose et des graisses sont clairement modifiées.

Rappelons les deux sources principales de consommation du glucose : la glycolyse (qui se passe dans le cytoplasme) et la respiration cellulaire (dans les mitochondries). Lors de l'hypoxie forcée d'une tumeur, il y a augmentation de la glycolyse (et donc de la production de lactate), ce qui acidifie la

tumeur ; les mitochondries sont au repos. Mais dans les tumeurs agressives, c'est l'inverse : l'équipe a découvert que les mitochondries s'activent, avec augmentation concomitante de la synthèse des lipides. Au point que des coupes de tumeur observées au microscope montrent la présence de nombreuses gouttelettes de lipides [fig.1]. Sont-ce des déchets ? Des réserves d'énergie ? Il est clair que dans les tumeurs très agressives, on trouve de la fatty acids synthase (FAS), enzyme qui permet la synthèse des acides gras. Pour être certain qu'il ne s'agissait pas d'un artefact, la FAS a été inactivée, il s'en est suivi une diminution drastique du nombre des gouttelettes, ... et aussi des métastases !

La conclusion est claire : puisque le traitement habituel induit une adaptation métabolique des tumeurs qui conduit au dépôt de lipides, si l'on interfère avec cette voie métabolique, on peut bloquer les métastases, de même que la reprise de la tumeur primaire. Le bénéfice du traitement qui n'était que transitoire s'avère ici nettement prolongé. Cette recherche a été remarquée outre Atlantique, elle est citée dans les rubriques Research highlight de trois revues importantes⁽²⁾.

Une voie vers de nouvelles approches thérapeutiques

On peut dire, de façon imagée, que les tumeurs se comportent comme l'eau, elles contournent les obstacles. Pour les contenir, il faut un véritable « barrage » ou une succession de « barrages ». Après les radiothérapies et les chimiothérapies, qui sont efficaces évidemment, les traitements se sont affinés. Les résultats de l'équipe d'Agnès Noël ouvrent de nouvelles portes en améliorant l'efficacité à plus long terme des traitements, levant les obstacles érigés par les cancers. Et si l'on ne peut tuer la tumeur, qu'au moins on puisse la contenir, voire l'apprivoiser.

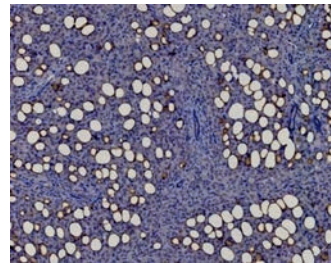
Un autre défi est actuellement de personnaliser les traitements, de les adapter en



CANCERS DU SEIN

Les traitements utilisés en clinique sont choisis en fonction des sous-types de cancers du sein. Ainsi, l'hormonothérapie est efficace pour traiter les cancers présentant des récepteurs hormonaux : récepteurs aux œstrogènes et récepteurs à la progestérone. Une autre thérapie cible avec succès le récepteur du facteur de croissance de l'épiderme, le HER2 (Human Epidermal growth factor Receptor 2). Mais il existe un sous-type de cancers du sein plus agressifs, qui n'expriment aucun de ces trois récepteurs ; ils sont dits « triple négatifs ». Ces cancers n'offrent dès lors pas de prise ni aux traitements hormonaux ni aux « cibleurs de HER ». En revanche, ils ont des récepteurs à l'EGF (l'Epidermal Growth Factor), des récepteurs actifs, et voilà pourquoi les chercheurs ont choisi cette voie d'approche qui consiste donc à les inactiver.

La question posée par l'équipe d'Agnès Noël (Paye et al., *Cancer Research* 2014)⁽³⁾ est la suivante : quelles autres molécules interviennent, qui pourraient influencer l'activité de l'EGFR (l'Epidermal Growth Factor Receptor) et expliquer la sensibilité au traitement anti-EGFR ? L'équipe a découvert une nouvelle molécule, une protéase membranaire qui interagit avec l'EGFR, et augmente son activité. Les tumeurs concernées sont beaucoup plus agressives. Cette protéase empêche-t-elle l'inhibiteur de se fixer sur le récepteur ? Rend-t-elle les cellules moins sensibles aux inhibiteurs ? Ou bien est-elle un marqueur qui identifie des sous-types de cancers susceptibles de répondre aux traitements ? ...Recherche à suivre.



[fig. 1] Image d'une coupe histologique d'une tumeur agressive présentant des dépôts de lipides (les adipocytes sont marqués en brun).

fonction du type de cancer de chaque patient. Dans ce contexte, il faut mentionner une autre recherche menée par cette équipe, sur les cancers du sein, et issue d'une collaboration avec les professeurs Guy Jérusalem (Oncologie Médicale, CHU) et Philippe Delvenne (Anatomie Pathologique, VHU et GIGA-Cancer).

A. Wajnberg

- (1) En collaboration avec Edwin De Pauw et Pascal de Tullio, au GIGA-cancer de l'ULg et au CIRM-ULg, et internationale avec le Dr Bernard MARI à l'université de Nice : Blocking Lipid Synthesis Overcomes Tumor Regrowth and Metastasis after Antiangiogenic Therapy Withdrawal, http://www.giga.ulg.ac.be/upload/docs/application/pdf/2014-08/article_agnes_noel.pdf
- (2) <http://www.nature.com/nm/journal/v20/n8/full/nm.3659.html>
<http://www.nature.com/nrd/journal/v13/n10/full/nrd4450.html>
<http://cancerdiscovery.aacrjournals.org/content/4/9/OF16>
- (3) Paye A, Truong A, Yip C, Cimino J, Blacher S, Munaut C, Cataldo D, Faidart JM, Maquoi E, Collignon J, Delvenne P, Jerusalem G, Noel A, Sounni NE.; EGFR activation and signaling in cancer cells are enhanced by the membrane-bound metalloprotease MT4-MMP *Cancer Res.* 2014 Dec 1;74(23):6758-70. doi : 10.1158/0008-5472.CAN-13-2994.

« Cette recherche a été remarquée outre Atlantique, elle est citée dans les rubriques Research highlight de trois revues importantes. »



Agnes Noël
GIGA, UCL
agnes.noel@ulg.ac.be

L'hypoxie rend les tumeurs plus agressives

Ce sont surtout les hypoxies intermittentes qui aggravent des processus inflammatoires dans les cellules endothéliales et favorisent la croissance de tumeurs cancéreuses.



Pr Carine Michiels, UNamur

L'évolution des tumeurs cancéreuses et des tissus et cellules qui les composent est décidément soumise à des processus très complexes dont on continue à découvrir les composantes. C'est ainsi que, dans les années récentes, des équipes de chercheurs belges ont mis en évidence le rôle néfaste que peut jouer la conjonction de deux facteurs : l'inflammation et l'hypoxie.

Les phénomènes d'hypoxie dans les tumeurs cancéreuses sont une des voies de recherche privilégiées par l'Unité de recherche en biologie cellulaire (URBC-NARILIS), dans laquelle travaille le Pr Carine Michiels, à l'Université de Namur (UNamur). En collaboration avec le Pr Olivier Feron, du Pôle de Pharmacologie et de Thérapeutique (FATH) à l'UCL-Woluwé, cette équipe vient de mener à bien un projet de recherche sur les effets conjugués de l'hypoxie et de l'inflammation, dont les résultats sont en cours de publication dans la revue scientifique *Neoplasia*. Cette recherche a montré, pour

la première fois, que l'hypoxie cyclique amplifiait les phénomènes inflammatoires dans les tumeurs cancéreuses et que la probabilité de survie de patients atteints d'un cancer du côlon était nettement réduite quand une hypoxie cyclique était associée à l'expression de plusieurs gènes inflammatoires.

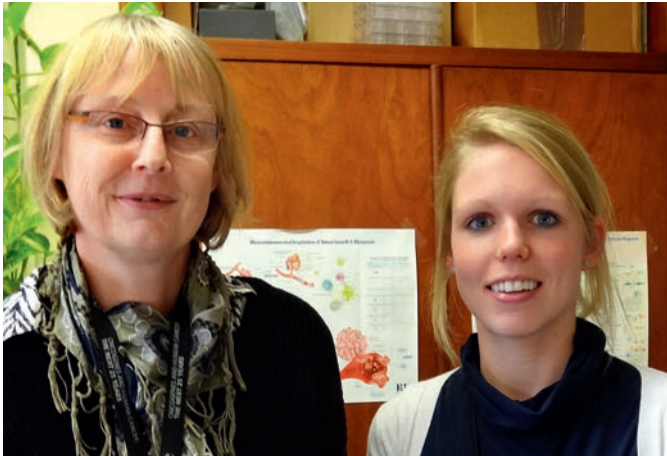
Vascularisation anormale

Quand une tumeur cancéreuse se développe, la prolifération des cellules tumorales écarte progressivement les vaisseaux sanguins capillaires qui irriguaient le tissu dans lequel la tumeur a fait son apparition. Les cellules cancéreuses situées au centre de cette tumeur sont donc de plus en plus distantes de ces vaisseaux et ne reçoivent plus un apport suffisant en oxygène, un manque appelé hypoxie.

Celle-ci provoque une stagnation de la tumeur : la prolifération de nouvelles cellules est contrebalancée par la mort

d'autres cellules privées d'oxygène. Les cellules tumorales réagissent cependant en déclenchant des mécanismes qui initient la formation de nouveaux vaisseaux sanguins. C'est ce qu'on appelle la néo-angiogenèse.

La privation d'oxygène active spécifiquement un facteur de transcription, HIF-1 (hypoxia-inducible factor-1), qui permet à la cellule cancéreuse de réagir au stress de l'hypoxie. Le facteur HIF-1 augmente l'expression de nombreux gènes codant pour des facteurs protéiques qui déclenchent la formation de nouveaux vaisseaux sanguins. C'est en particulier le cas du VEGF (vascular endothelial growth factor), qui agit sur les cellules de l'endothélium vasculaire (la paroi interne des vaisseaux), en stimulant leur prolifération et leur migration.



(de g à dr) Pr Carine Michiels, Céline Tellier (aspirant F.R.S.-FNRS), cheville ouvrière de cette recherche.

La tumeur construit donc son propre réseau de vaisseaux sanguins dans le but d'irriguer à nouveau le cœur de la tumeur. Il s'agit cependant d'une stimulation dérégulée, qui donne naissance à un réseau vasculaire tumoral à la structure anormale, au parcours tortueux et anarchique, avec des fuites, des rétrécissements et des culs-de-sac.

« Quand l'hypoxie est chronique, ce sont surtout les cellules cancéreuses du centre qui en souffrent, alors que l'hypoxie intermittente affecte aussi les cellules qui bordent les vaisseaux. »



Pr Olivier Feron, UCL

Hypoxie chronique ou cyclique

C'est ce qui explique qu'on observe deux formes d'hypoxie dans les tumeurs cancéreuses : l'une est chronique, l'autre intermittente. L'hypoxie est chronique quand les vaisseaux restent trop loin des cellules cancéreuses en manque d'irrigation. Mais même quand de nouveaux vaisseaux se sont formés, leur architecture anormale donne une irrigation de mauvaise qualité, une hypoxie intermittente ou cyclique.

Quand l'hypoxie est chronique, ce sont surtout les cellules cancéreuses du centre qui en souffrent, alors que l'hypoxie intermittente affecte aussi les cellules qui bordent les vaisseaux.

La question que s'est posée l'équipe de l'URBC et du FATH était : cette deuxième forme d'hypoxie pouvait-elle également avoir une influence sur les cellules de la tumeur et sur l'évolution de celle-ci ?

Par ailleurs, dans la tumeur, on trouve aussi des macrophages (des globules blancs) recrutés à partir de la circulation sanguine. Ces macrophages ont pour fonction normale de détruire des cellules étrangères, notamment des cellules cancéreuses, ce qui devrait être bénéfique pour le patient. Mais c'est plus compliqué que cela. En effet, on a constaté que les cellules tumorales éduquent les macrophages pour les empêcher de procéder à cette destruction et même pour aider ces cellules tumorales à se multiplier. Donc, plus les macrophages sont nombreux, plus le pronostic du patient est mauvais.

Jamais montré auparavant

« L'hypoxie intermittente, précise Carine Michiels, accroît aussi l'inflammation des cellules endothéliales, ce qui augmente le recrutement de macrophages et donc la croissance de la tumeur. Nous avons

mené des expériences in vitro ainsi que sur des souris et nous avons analysé des biopsies humaines ; à chaque fois nous avons observé que les macrophages sont plus nombreux à s'accumuler dans les tumeurs en cas d'hypoxie cyclique. »

Chez les souris, une tumeur a été implantée dans leur flanc. Puis on leur a fait respirer soit de l'air normal, soit de l'air plus pauvre en oxygène. Les résultats ont confirmé qu'il y avait beaucoup plus de macrophages dans la tumeur des souris placées en hypoxie.

« Chez l'être humain, nous ne pouvons évidemment pas pratiquer des expériences in vivo. Nous avons donc eu recours à des échantillons fournis par la Biobanque créée par le Pr Carlos Graux au CHU de Dinant-Godinne (UCL). Il s'agissait de biopsies prélevées sur des tumeurs du côlon, où l'on rencontre à la fois de l'hypoxie cyclique et des macrophages. Nous voulions voir s'il y avait une expression augmentée des gènes inflammatoires, en comparaison des tissus voisins sains. Et c'était le cas. »

En recourant à la méthode de Kaplan-Meier, l'expression de gènes inflammatoires a été mesurée sur un échantillon de 250 patients. « En regard, nous avons aussi enregistré la date de la mort de ces patients. Aucun des gènes inflammatoires pris isolément, par leur expression propre, ne montrait une diminution significative de la probabilité de survie. En revanche, lorsque les patients étaient répartis en fonction de l'expression simultanée de plusieurs gènes, on constatait une survie moindre chez ceux qui exprimaient hautement certains de ces gènes par rapport aux autres. Et la probabilité de survie était encore nettement moindre quand une hypoxie cyclique était associée à l'expression de ces gènes. Cela n'avait jamais été montré auparavant. »

Quelles pistes cette découverte ouvre-t-elle ? L'une d'elles est d'explorer les mécanismes d'influence de l'hypoxie intermittente sur les macrophages. On pourrait aussi rechercher de nouvelles stratégies thérapeutiques, dans le but d'inhiber

l'inflammation. On songe par exemple à l'utilisation d'anti-inflammatoires inhibiteurs de la COX-2, qui ont déjà montré un effet positif dans le cadre de cancers du côlon chimiorésistants.

Une autre piste est la mise au point de molécules qui inhiberaient l'hypoxie cyclique. Mais les solutions ne sont pas simples. Par exemple, on a tenté de recourir à des médicaments antiangiogéniques pour asphyxier la tumeur. Cela marche chez les souris, mais pas aussi bien chez les humains, probablement parce que les tumeurs humaines se développent pendant des années, ce qui laisse aux cellules tumorales le temps de développer des stratégies de contournement du traitement. On observe aussi une élévation du risque de métastases, sans doute parce que les cellules tumorales ont tendance à fuir un milieu hostile.

A ce stade de complexité, il ne faut donc pas susciter de faux espoirs.

Jean-Paul Vankeerberghen



PLUS D'INFOS

Voir à ce sujet : Des cellules cancéreuses privées d'oxygène plus résistantes aux chimiothérapies, FNRS-News n°88, mars 2012. <http://www.fnrs.be/index.php/presse/fnrnews>.



Carine Michiels
Biochimie & Biologie cellulaire,
UNamur
carine.michiels@unamur.be

HTLV-1 et BLV, même combat



Ou comment une recherche sur le virus de la leucémie bovine permet de mieux comprendre et donc de mieux combattre le virus T-lymphotrope humain, un rétrovirus oncogène qui joue à cache-cache avec le système immunitaire.

« Nous avons profité de la ressemblance entre ce rétrovirus humain et un rétrovirus animal, le virus de la leucémie bovine. »

Il est de la même famille de rétrovirus que le VIH, il se transmet comme le VIH, par allaitement maternel, voie sexuelle ou transfusion sanguine, mais ce n'est pas le VIH. Le meilleur ennemi de Luc Willems, responsable du Laboratoire d'Épigénétique Cellulaire et Moléculaire de l'Université de Liège, s'appelle HTLV-1, et il n'induit pas le sida, mais deux maladies très différentes : une leucémie adulte de type T, extrêmement agressive, et une maladie neurodégénérative appelée paraparésie tropicale spastique, qui atteint la locomotion, les patients se retrouvant tôt ou tard en chaise roulante.

Un virus négligé

Pourquoi ce virus T-lymphotrope humain, qui infecte pourtant 25 millions de personnes à travers le monde, c'est-à-dire à peine 10 millions de moins que le virus du sida, est-il loin d'être aussi 'célèbre' ? « D'abord parce qu'il est rare en Europe et aux États-Unis, ce qui explique, sans la justifier, une certaine négligence de la part des chercheurs occidentaux, commente Luc Willems. Ensuite parce qu'il est moins

tueur que le VIH, une personne infectée sur vingt seulement finissant par développer une des deux maladies. Mais, sur 25 millions, 5% d'incidence annuelle, ça fait quand même beaucoup ! » D'autant que, si la maladie neurodégénérative est une myélopathie au long cours, la leucémie tue 50% des patients en quelques mois.

Par essai et erreur

« L'ennui, remarque Luc Willems, c'est que, pour étudier le HTLV-1, il nous fallait un modèle animal : chez l'être humain, il y a trop de questions auxquelles on ne pouvait pas répondre. Nous avons donc profité de la ressemblance entre ce rétrovirus humain et un rétrovirus animal, le virus de la leucémie bovine (BLV), pour utiliser ce dernier, sur lequel je travaille depuis 1981, comme modèle de recherche in vivo. » Ce rapprochement leur a permis de découvrir que, loin d'être latent, le HTLV-1, comme le BLV, se réplique à un rythme soutenu. « Nous pensions que, si la maladie n'apparaissait qu'au bout de plusieurs années, c'était parce que les cellules infectées se divisaient lentement. Or, ce n'est pas le

cas : le délai entre l'infection et la maladie s'explique par l'efficacité du système immunitaire. »

Génétique inverse

Le virus tente de lui échapper en restant aussi silencieux que possible. Mais, pour se répliquer, il est obligé de s'exprimer de temps en temps. « Et le système immunitaire en profite pour lui tomber dessus, constate Luc Willems. Pour en avoir le cœur net, nous avons procédé à des études de génétique inverse : nous avons pris le virus, nous en avons modifié les séquences de manière à ce qu'il ne soit plus en mesure de réprimer son expression et nous l'avons injecté à des moutons. Puisqu'il s'exprimait davantage, le virus aurait dû être plus pathogène, mais, cette fois encore, l'explication la plus logique n'était pas la bonne : au lieu de faire le jeu du virus, notre manipulation avait facilité la tâche du système immunitaire ! »



Pr Luc Willems, ULg

Quand le virus s'exprime

Chez les animaux infectés par le BLV comme chez les patients atteints du HTLV-1, une bataille permanente se déroule donc entre le virus et le système immunitaire... « Et, dans 95% des cas, c'est ce dernier qui l'emporte, souligne Luc Willems. Nous nous sommes alors demandé si ce mécanisme ne pouvait pas constituer l'amorce d'un traitement pour les 5% restants. » Un vieux médicament contre l'épilepsie, l'acide valproïque, s'est révélé apte à activer le virus. « Il s'agit d'un inhibiteur de déacétylase, explique Luc Willems. Il ouvre la chromatine, le virus s'exprime, et le système immunitaire peut faire son travail. Un essai clinique, basé sur nos recherches, a été réalisé en Martinique. Pour la paraparésie tropicale spastique, malheureusement, le traitement s'est révélé inopérant : lorsque les symptômes apparaissent, les dégâts causés aux neurones sont déjà irréversibles. »

Demi-succès

Pour la leucémie, par contre, l'acide valproïque combiné aux antiviraux permet de tenir la maladie en échec. « Pas de la guérir, précise Luc Willems, car c'est une leucémie très agressive, qui ne peut être totalement guérie que par une greffe. Mais, comme le délai entre l'infection et l'apparition de la maladie est généralement très long, la plupart des patients sont trop âgés pour ce traitement : à plus de 40 ans, le taux de survie à la greffe ne dépasse pas 30% ! D'où l'utilité de la combinaison inhibiteur de déacétylase + antiviraux. C'est donc un demi-succès... ou un demi-échec, comme on veut. Mais c'est aussi la preuve qu'une étude purement fondamentale, au départ d'une recherche qui aurait pu sembler superflue, puisque la leucémie bovine n'existe plus en Europe, peut mener à un traitement clinique. »

Mort subite

Dans les pays européens, le BLV a été éliminé, au début des années 1980, par l'abattage systématique des animaux malades. « Mais ailleurs dans le monde, notamment en Argentine, où il y a plus de bovins que d'habitants, la leucose bovine est toujours d'actualité, remarque Luc Willems. Depuis 2002, elle s'est même aggravée, atteignant des taux d'infection de plus de 90% ! » Bien que la leucose bovine ne soit pas dangereuse pour l'être humain – on ne court aucun risque à manger la viande d'un animal infecté – elle est catastrophique pour les élevages, non seulement parce que bon nombre de pays importateurs de bovins exigent que les animaux soient certifiés en bonne santé, mais aussi parce qu'elle frappe les génisses vers l'âge de deux ans, alors qu'elles vont commencer à se reproduire. « C'est très spectaculaire, affirme Luc Willems. Les cellules infectées provoquent une splénomégalie, la rate explose, le sang envahit la cavité abdominale et la bête s'effondre ! »

100% de perte

Appelée à la rescousse par une équipe d'Argentine, l'équipe de Luc Willems s'est donc mise en quête d'un vaccin. Avec succès, puisque, parmi les animaux vaccinés au cours des essais en Argentine, aucun n'a développé la maladie. « Les autorisations nécessaires ont donc pu être obtenues, et les vaccinations viennent de commencer – c'est la belle saison, en Argentine – le vaccin étant injecté aux veaux dès leur naissance, avec un rappel à trois mois pour plus de sécurité. Là encore, ce que nous avons appris du BLV grâce à la recherche fondamentale a permis d'obtenir un résultat pratique. » Luc Willems s'en réjouit particulièrement pour les petits paysans du nord de l'Argentine et du sud de la Bolivie. « En Argentine, une ferme moyenne, c'est 500 vaches, mais ces paysans indiens n'en ont souvent qu'une seule : pour eux, si elle meurt, c'est 100% de perte ! Mais, dans ces régions, le virus HTLV-1 est également endémique, et, en raison du manque d'infrastructures médicales, des distances et du mauvais état des routes, beaucoup de malades, partis trop tard, n'arrivent jamais au dispensaire. C'est un aspect auquel je suis personnellement très sensible, et qui nous a inspiré une idée un peu folle... »

« Nous pourrions amener les vaches, les brebis ou les lamas à produire des anticorps anti-HTLV-1, capables de protéger les bébés humains qui boiraient leur lait... »

Lait antiviral

Sur ces hauts plateaux, en effet, les populations sont si pauvres que les mères allaitent leurs enfants pendant plusieurs années, faute d'avoir autre chose à leur donner. Et, plus longtemps elles les allaitent, plus elles risquent de leur transmettre le HTLV ! « Au bout d'un certain temps, cependant, l'allaitement maternel doit être complété par l'administration de lait de vache, de brebis ou de lama, souligne Luc Willems. Nous nous sommes donc dit qu'en modifiant notre vaccin pour en faire un vaccin combiné BLV-HTLV-1, nous pourrions amener les vaches, les brebis ou les lamas à produire des anticorps anti-HTLV-1, capables de protéger les bébés humains qui boiraient leur lait... » Un projet qui a « au moins une chance sur deux de capoter », mais qui contribue à entretenir, chez Luc Willems et ses collaborateurs, la passion et la patience nécessaires à ce « travail d'artisan » qu'est la recherche fondamentale.

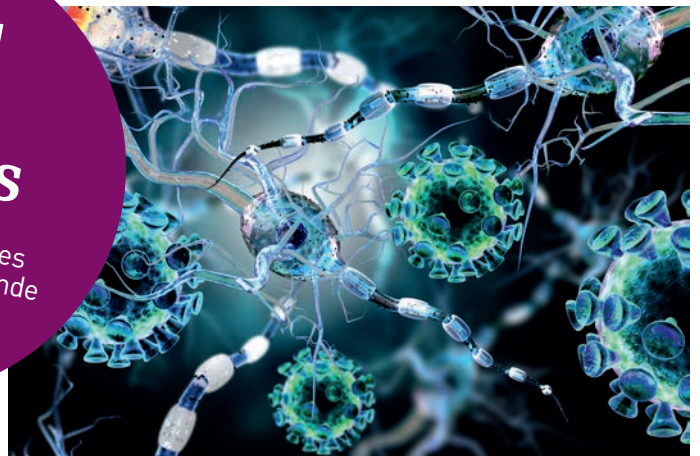
Marie-Françoise Dispa



Luc Willems
Maître de recherches F.R.S.-FNRS
GIGA, ULg
luc.willems@ulg.ac.be

25
millions

25 millions de personnes infectées à travers le monde par le virus T-Lymphotrope



Stimuler le système immunitaire du patient pour qu'il combatte la maladie



90%

de taux de guérison des enfants atteints de la leucémie

Notre système immunitaire est armé pour défendre notre organisme contre les intrus (que ce soit un virus, une bactérie ou une cellule anormale). Alors pourquoi ne fonctionne-t-il pas toujours face à des cellules cancéreuses ? En réalité, il est efficace jusqu'à un certain point puisque nous sommes tous porteurs de cellules cancéreuses qu'il élimine la plupart du temps. « Mais dans trois cas de figure, il n'est pas (ou plus) capable de réagir », poursuit le Pr Bron.

Le système immunitaire peut-être dépassé par la vitesse de prolifération trop rapide des cellules tumorales. Ou bien, la cellule tumorale ressemble – en surface – à une cellule normale ; le système immunitaire ne la perçoit donc pas comme une intrus. « La cellule cancéreuse fonctionne dans ce cas comme un cheval de Troie », illustre la spécialiste. Enfin, la cellule tumorale a la capacité de neutraliser le système immunitaire.

Pour remédier à ces situations de défaillance du système immunitaire, les médecins tentent de stimuler les cellules immunitaires du patient pour qu'il réagisse mieux face à la maladie. C'est l'immunothérapie.

« Les premiers succès de l'immunothérapie remontent aux années 80, des chercheurs ont vu que les lymphomes avaient des antigènes à leur surface qu'on ne retrouvait pas à la surface des cellules saines. Ils ont donc développé des anti-

« On sait aujourd'hui que le cancer était lié à un défaut de surveillance du système immunitaire. Il est en effet plus fréquent chez les personnes âgées, chez les personnes immunodéprimées, chez les enfants dont le système immunitaire est fragilisé ou encore chez des personnes porteuse du virus HIV ou ayant été transplantées », explique Dominique Bron, chef du département d'hématologie clinique et expérimentale à l'Institut Bordet.

corps qui visaient ces antigènes tout en préservant les autres cellules saines. Ces traitements dits "anti-idiotypes" étaient très innovants mais très coûteux car chaque lymphome exprime des antigènes spécifiques », raconte Dominique Bron.

Alors les chercheurs ont développé des vaccins thérapeutiques dirigés contre des antigènes tumoraux. Ceux-ci utilisent l'antigène présent à la surface des cellules cancéreuses afin d'inciter le système immunitaire à les combattre. « Dans les années 90, les anticorps anti-CD20 contre les lymphomes ont été développés », explique le Pr Bron.

« Forcer le patient à améliorer ses défenses immunitaires »

On peut faire en sorte que le patient développe lui-même une réaction immunitaire dans le but d'éradiquer la maladie résiduelle après une chimio- ou radiothé-

CHIFFRES

Chez les enfants atteints de leucémie, le taux de guérison en 1990 était de 30%. Aujourd'hui, il est de 90%. Chez les porteurs de lymphomes non hodgkiniens (excepté la maladie de Hodgkin), les taux étaient de 40 à 50%. Ils sont aujourd'hui de 75%. Enfin, la leucémie myéloïde chronique, jadis incurable sans greffe de moelle, bénéficie depuis 15 ans d'un traitement ciblé particulièrement efficace et peu toxique.

rapie. C'est l'immunothérapie active. « On aide le patient à développer ses propres anticorps contre la tumeur », résume l'oncologue.

L'équipe du professeur T. Boon (UCL) s'est fait connaître par ses travaux avec l'antigène MAGE dans les mélanomes. C'est l'application de la vaccination contre des antigènes tumoraux. Elle consiste à programmer les lymphocytes T du patient pour les rendre cytotoxiques vis-à-vis des cellules tumorales.

Un nouveau traitement ingénieux et très prometteur vient d'être décrit à Philadelphie (USA) : les « T-CAR » (T pour lymphocytes T et CAR pour Chimeric Antigen Receptor) », déclare-t-elle.

Ces T-CAR sont dérivés des lymphocytes T du patient, éduqués pour reconnaître et éliminer les lymphocytes tumoraux exprimant l'antigène CD19. On incorpore dans l'ADN du lymphocyte du patient d'une part un gène qui code pour le récepteur B qui reconnaît le CD19 sur la cellule lymphomateuse et d'autre part un gène qui code pour les molécules de costimulation qui va permettre d'augmenter la cytotoxicité du lymphocyte.

« Cette technique impressionnante par son ingéniosité et son efficacité est attendue par les hématologues du monde entier, tant la réponse à ce traitement est extrêmement prometteuse », commente Dominique Bron. En octobre 2014, une étude publiée dans le New England Journal of Medicine a montré que chez 27 des 30 patients traités (90%) la leucémie avait disparu. Des réponses spectaculaires sont aussi observées dans les leucémies lymphoïdes chroniques.

Pr Dominique Bron, ULB



« La toxicité du traitement est un facteur limitant. Les patients souffrent d'effets secondaires importants. Des symptômes grippaux amplifiés d'un facteur 100. Actuellement, seuls trois centres américains sont autorisés à l'utiliser », confie Dominique Bron.

Immunothérapie passive

L'autre grande voie est l'approche passive : « On apporte au patient ce qui lui manque : des anticorps ou des lymphocytes T cytotoxiques », précise le Pr Bron.

Ces lymphocytes T peuvent être apportés au patient par greffe de moelle. Une greffe allogénique à partir d'un donneur (soit un frère ou une sœur soit un donneur compatible du registre de donneur).

La greffe peut également se faire à partir de sang de cordon. Avec cette méthode, la compatibilité ne doit pas être forcément de 100%. La banque de sang de cordon qui réunit les trois universités francophones (ULG, ULB, UCL) comprend plus de 8.000 cordons.

« On s'est rendu compte qu'après la greffe, la maladie pouvait subsister mais que la greffe continuait à l'éliminer. La chimiothérapie à haute dose perdait sa justification puisque la greffe faisait le travail anti tumoral à partir des lymphocytes du donneur. On peut désormais appliquer la greffe de moelle - ou de cellules souches - sans une chimiothérapie lourde et donc aussi chez des patients plus âgés », se réjouit la spécialiste.

En cas de rechute, il suffit désormais de redonner des lymphocytes T du donneur sans devoir refaire une nouvelle greffe. « Cette technique est en routine dans nos hôpitaux », précise Dominique Bron.

Anticorps humanisés

Autre méthode : les anticorps murins humanisés. « Si on utilise les anticorps de souris, ils sont efficaces à la première administration mais induisent des réactions allergiques très sévères dès la seconde administration. Alors on « humanise » les anticorps de souris par des techniques de génie génétique », explique Dominique Bron.

Les anticorps agissent par trois mécanismes :

- Lorsque l'anticorps est attaché à l'intrus, le système immunitaire le reconnaît comme une cible à éliminer.
- L'anticorps peut aussi, lorsqu'il s'accroche à la cellule cancéreuse, envoyer

un message à son noyau restaurant son programme apoptose (mort naturelle).

- Enfin, le système du complément – joint à l'anticorps – aidera à tuer la cellule.

« On peut rendre ces anticorps encore plus performants en les couplant à une bille radioactive, raconte le Pr Bron. L'isotope en question irradie à 1 mm autour de lui. La radio-immunothérapie est déjà commercialisée en Belgique ».

On peut aussi coupler l'anticorps avec de la chimiothérapie. Cela permet d'envoyer la chimio à certains endroits précis et en de plus fortes concentrations que la chimiothérapie classique.

Dans certains cas, le fait de bloquer un seul antigène, ne suffit pas. Les anticorps « bispécifiques » ont donc été conçus pour cibler deux antigènes simultanément. Certains vont ainsi se fixer d'une part le lymphocyte B (qui va reconnaître la cellule cancéreuse) tandis que l'autre extrémité reconnaît les lymphocytes Tueurs. L'anticorps va donc faire se rapprocher les lymphocytes B malades et les T autologues pour une action combinée renforcée.

Neutraliser les mécanismes immunosuppresseurs de la tumeur

Enfin, certaines tumeurs (mélanome, cancer du poumon ou maladie de Hodgkin) sont capables de neutraliser les lymphocytes T. C'est le cas des tumeurs qui expriment des ligands de la protéine PD 1 (PD-L1 et PD-L2). Ceux-ci repèrent le récepteur PD-1 présent à la surface des lymphocytes T. En se fixant, la cellule cancéreuse neutralise l'action des lymphocytes T.

« On injecte ainsi un anticorps qui va masquer le récepteur PD-1 des lymphocytes T afin que la tumeur ne puisse pas les neutraliser. Cette technique – toute nouvelle – offre une rémission complète dans 80% des lymphomes de Hodgkin réfractaires à plusieurs chimiothérapies », confie Dominique Bron.

« Des centaines de molécules arrivent sur le marché », se réjouit la spécialiste. Mais

« Les chercheurs ont développé des vaccins antigéniques. Ceux-ci utilisent l'antigène présent à la surface des cellules cancéreuses afin d'inciter le système immunitaire à les combattre. »

l'immunothérapie ne parviendra pas vraisemblablement à elle seule à bout de tous les cancers. L'autre approche importante est la thérapie ciblée. « Elle vise à comprendre pourquoi la cellule est dérégulée et comment on peut agir directement sur le mécanisme dérégulé. Les deux voies sont aujourd'hui complémentaires. L'approche par T-CAR combine déjà les deux approches », note-elle.

Des avancées considérables

L'objectif de toutes ces approches thérapeutiques est d'offrir une alternative à la chimiothérapie. Celle-ci « est un véritable bombardement : on parvient à tuer l'ennemi mais au prix de graves dégâts collatéraux dans les populations civiles. Nous devons absolument sortir de cette situation », déclare Dominique Bron.

Heureusement, les scientifiques avancent à grands pas. « En 20-25 ans, tout a explosé en hématologie. Durant mes études, on ne parlait pas de greffe de moelle, de sang de cordon ou de thérapie ciblée. Aujourd'hui, tout cela est disponible. Mais il reste encore bien des progrès à faire dans d'autres types de cancers. Si on veut guérir ces maladies, il faut les comprendre. Cela nécessite des chercheurs. Et pour cela, il faut de l'argent... », conclut le Pr Bron.

Violaine Jadoul



Dominique Bron
Institut Jules Bordet, ULB
Dominique.Bron@ulb.ac.be



Pr Carlos Graux, UCL

Leucémie des progrès patents !

La prise en charge des cancers sanguins est difficile, mais c'est probablement là où les connaissances ont le mieux avancé. Lors des derniers mois, les scientifiques ont enregistré de nouveaux succès qui laissent entrevoir le bout d'un très long tunnel. Pour en rendre compte, nous avons rencontré le Pr Carlos Graux des Cliniques Universitaires UCL de Mont-Godinne.



Parmi les cancers touchant le tissu sanguin, la leucémie aigüe⁽¹⁾ lymphoblastique (LAL) compte pour environ 75% des cas de leucémies de l'enfant avec un pic d'incidence entre 2 et 5 ans et touchant plus souvent les garçons que les filles. Chez les adultes, il s'agit du type de leucémie le moins courant. De manière générale, la LAL se développe comme toutes les leucémies aigües à partir de précurseurs des cellules du sang. Comme leur nom l'indique, les LAL se caractérisent par la diffusion rapide dans le sang, la moelle et même d'autres organes de cellules sanguines immatures : les lymphoblastes. On décrit essentiellement deux grands types de LAL : les LAL de type B et les LAL de type T. Le type cellulaire auquel ces cellules auraient dû parvenir si elles avaient atteint leur pleine maturité sont : les lymphocytes B et les lymphocytes T. En fonction du phénotype et du génotype, on divise encore ces 2 grands types en de nombreux sous-types.

Gènes et mutations

Les causes sont encore méconnues. Dans certains cas, il y a une prédisposition génétique (trisomie) ; dans d'autres, l'exposition à des facteurs physiques (accidents nucléaires) a pu être mise en évidence. Il

est probable qu'il existe aussi une certaine prédisposition familiale et/ou sensibilité à l'environnement. Il faut avouer qu'on en sait encore peu à ce sujet. « En revanche, nous avons réalisé de grands progrès quant à la stratification pronostique des patients, grâce aux analyses génétiques. Par exemple, on a découvert récemment un sous-groupe de patients souffrant de LAL dont les cellules leucémiques présentaient un profil d'expression génique particulier, semblable à celui des LAL avec une fusion BCR-ABL consécutive à un chromosome de Philadelphie⁽²⁾. Ce profil d'expression génique est associé au même mauvais pronostic que si le chromosome de Philadelphie était présent. Toutefois, la biologie moléculaire nous a appris récemment que ce sous-type de LAL était sous-tendu par des anomalies génétiques touchant d'autres tyrosines kinases que BCR-ABL. Or, ces tyrosines kinases constituent aussi des cibles thérapeutiques pour des médicaments que nous possédons déjà. Cela permet d'envisager des traitements plus ciblés pour ce sous-type de LAL dites « BCR-ABL-like ». De façon générale, une stratification correcte des LAL en fonction du pronostic lié aux anomalies génétiques, permet aussi de

ne pas sous-traiter des patients à haut risque et, à l'inverse, de ne pas surtraiter des patients à bas risque », explique Carlos Graux.

Les lymphocytes à l'école

Les progrès les plus importants ces dernières années résident dans la compréhension des mécanismes immunitaires qui peuvent être (ré)activés pour traiter les cancers. Ainsi, dans les LAL de type B ou LAL-B, les cellules tumorales expriment toutes l'antigène CD-19 à leur surface, tout comme les lymphocytes B normaux, mais est totalement absents des cellules souches hématopoïétiques. Un des défis thérapeutiques consiste donc à détourner les lymphocytes T normaux du patient contre l'antigène CD-19 présent à la surface de cellules leucémiques pour les détruire par un mécanisme de cytotoxicité directe. Normalement, les lymphocytes T possèdent un récepteur antigénique spécifique qui leur confère la capacité de réagir vis-à-vis d'un antigène bactérien ou viral particulier. Dans le cas de LAL-B, on essaye maintenant d'« éduquer » les lymphocytes T pour qu'ils reconnaissent l'antigène CD-19, contre lequel ils ne sont pas dirigés naturellement. Pour ce faire,

des lymphocytes T du patient sont prélevés et sont transformés par ingénierie génétique afin d'exprimer à leur surface un récepteur antigénique chimérique (CAR, « Chimeric Antigen Receptor ») dirigé contre l'antigène CD19. Il s'agit donc de molécules à expression membranaire « artificielles » composées de différentes parties. Une partie se trouve à l'extérieur et se lie à l'antigène CD19, une deuxième transmembranaire sert de charnière, et une troisième, à l'intérieur du lymphocyte, permet l'activation du processus qui détruira la cellule porteuse de l'antigène CD19. Le gène codant pour ce CAR est inclus dans un rétrovirus qui sert de vecteur et permet l'insertion de ce gène dans le lymphocyte T ainsi transformé. Désormais, ce dernier produira à sa surface des CAR dirigés, par exemple, contre CD-19. « De cette manière, on éduque les propres lymphocytes du patient à réagir contre son cancer. » Il s'agit donc probablement d'un point d'orgue de la médecine individualisée. Néanmoins, même avec la mise sur pied de grands laboratoires chargés de produire ces cellules, cette solution semble réservée à un nombre restreint de patients. « C'est vrai, mais cette technique pourrait être utilisée pour combattre d'autres cancers. » En rem-



plaçant CD-19 par CD-33, on pourrait traiter une autre leucémie, dite myéloïde aigüe, mais il faut être certain que CD-33 soit la bonne cible! Un autre souci est d'arrêter la production des anticorps chimériques une fois que le problème est résolu. « C'est pourquoi les chercheurs sont en train de mettre en place une stratégie pour que le vecteur rétroviral injecte aussi un gène dit 'suicide' dans le génome de cette cellule. Ce gène suicide pourrait ainsi être activé à tout moment pour arrêter la prolifération des lymphocytes génétiquement manipulés si à un moment donné ils devenaient indésirables »

Duo gagnant !

Une autre stratégie visant à détourner les lymphocytes du patient contre une cible tumorale consiste à utiliser des anticorps bidirectionnels (Bi-specific T-cell Engagers, BiTEs), qui reconnaissent d'un côté un antigène présent sur tous les lymphocytes T, le CD-3, et, d'autre part, le CD-19 par exemple, présent sur les cellules de la LAL-B. « Autrement dit, on mobilise toute l'armée immunitaire pour la diriger contre un ennemi commun. On se substitue grâce à cet anticorps bidirectionnel au récepteur CAR que l'on doit produire spécifi-

quement pour le patient. L'efficacité de ce genre d'approche est tout à fait spectaculaire. Nous avons eu un jeune patient en rechute d'une leucémie B. Nous l'avons traité par une chimiothérapie haute dose. Malheureusement au jour 21, il n'y avait aucune amélioration. La ponction de moelle a révélé qu'il n'y avait plus que des lymphoblastes et que l'hématopoïèse normale était complètement étouffée par le processus leucémique. Nous étions au maximum de nos possibilités : la greffe étant impossible. On l'a inclus dans un protocole où on a utilisé un anticorps bidirectionnel. Après quelque temps, nous avons vu réapparaître des cellules hématopoïétiques normales dans son sang. Une ponction de sa moelle a révélé la disparition complète des cellules cancéreuses. Cet anticorps en monothérapie a donc été capable de recruter les quelques lymphocytes T qui restaient pour combattre la maladie. Le patient est entré en rémission complète, ce qui nous a laissé le temps de trouver un donneur de moelle compatible lui permettant ainsi d'être greffé », explique C. Graux. Lors du dernier congrès de l'American Society of Hematology, des chercheurs ont présenté une étude de confirmation montrant que les anticorps bidirectionnels permettent dans 80% des cas d'éliminer les cellules leucémiques résiduelles de LAL-B près d'une chimiothérapie intensive. « Chez certains

patients, cette négativation est de longue durée au point qu'il est possible qu'ils ne rechuteront jamais même sans greffe de moelle de consolidation», précise-t-il. Parler de guérison dans une LAL-B en rechute sans recourir à la greffe aurait tenu du miracle il y a quelques années. Deux effets secondaires sont reconnus : d'une part une disparition des lymphocytes B, c'est attendu et traitable par l'infusion d'anticorps. D'autre part, il apparaît aussi assez souvent des troubles neurologiques sans que l'on comprenne pourquoi, mais réversibles à l'arrêt du traitement.

Indispensable recherche fondamentale...

« Ces traitements ne s'adressent malheureusement pas à toutes les situations de leucémies en rechute et, par ailleurs, tous les patients n'y répondent pas. » Cela étant, on pourrait appliquer le même principe à beaucoup d'autres tumeurs. Il serait néanmoins prématuré de crier victoire trop tôt ! Comme pour toute thérapie, des résistances peuvent apparaître en raison de la pression sélective qu'exerce le traitement sur les cellules tumorales par la perte par exemple de CD-19.

« Les recherches fondamentales qui ont été et sont toujours menées pour comprendre l'immunité anti-tumorale changent notre vision des processus

impliqués dans l'apparition des tumeurs et ouvrent de nouvelles perspectives de traitement. Nous nous rendons compte aujourd'hui que dans toute une série de situations, le patient possède en lui un outil thérapeutique puissant : son système immunitaire, qu'on peut maintenant mobiliser pour vaincre la tumeur. Aujourd'hui, nous récoltons les fruits de cette recherche et de la collaboration entre chercheurs et cliniciens. C'est pourquoi ces recherches doivent se poursuivre afin de mettre au point les traitements de demain », conclut Carlos Graux.

Pierre Dewaele

(1) Article écrit selon les règles de l'orthographe rectifiée.

(2) Le chromosome de Philadelphie est une anomalie chromosomique, un échange, une translocation réciproque dit-on, entre les chromosomes 9 et 22 aboutissant à la fusion de 2 gènes BCR et ABL, créant un gène chimérique BCR-ABL. Son nom vient de la ville éponyme de sa découverte en Pennsylvanie. Abl code pour une protéine tyrosine kinase, une enzyme-clé de certaines voies de signalisation, qui fusionnée avec la protéine bcr ne peut plus être régulée par d'autres enzymes. En conséquence, la protéine bcr-abl active d'autres protéines menant à un accroissement de la division cellulaire. La protéine bcr-abl interagit aussi avec les processus de réparation de l'ADN, ce qui peut induire une forte instabilité génomique.

« Nous avons réalisé de grands progrès quant à la stratification pronostique des patients, grâce aux analyses génétiques. »



Carlos Graux
IREC, UCL
carlos.graux@uclouvain.be



Le métabolisme des métastases livre un de ses secrets les mieux gardés

La mortalité liée au cancer est intimement associée au développement des métastases : celles-ci sont responsables de près de 90% des décès associés au cancer en Belgique. Raison pour laquelle, à l'UCL, le Pr Pierre Sonveaux et son équipe se sont intéressés au métabolisme des cellules cancéreuses qui génèrent les métastases. A la clé : une piste thérapeutique prometteuse.

« Sur base de nos résultats, nous avons imaginé que l'inhibition sélective du superoxyde mitochondrial puisse constituer une stratégie préventive des métastases. »

Chaque année, environ 27 000 belges décèdent des suites d'un cancer. Parmi ces décès, près de 24 000 sont imputables aux métastases. C'est dire si mieux comprendre comment elles s'établissent est primordial pour essayer d'enrayer le processus. Il n'en fallait pas plus à l'équipe de Pierre Sonveaux, Professeur au Pôle de Pharmacothérapie de l'Institut de Recherche expérimentale et Clinique de l'UCL, pour se mettre au travail.

Zoom sur l'hypoxie tumorale

Depuis plusieurs décennies, les chercheurs s'intéressent de près au phénomène d'hypoxie tumorale qui joue un rôle important dans le développement du

cancer. « Très tôt au cours de leur développement, la plupart des tumeurs solides sont confrontées à une crise métabolique inhérente à un défaut d'approvisionnement sanguin en oxygène combiné à une activité métabolique exacerbée », explique Pierre Sonveaux. Ce manque d'oxygène limite initialement le développement des tumeurs mais il leur impose aussi une pression de sélection de type Darwinienne. Conséquence : des cellules cancéreuses de plus en plus agressives se développent. « Celles-ci parviennent à s'affranchir du besoin métabolique en oxygène en mettant en place une série de programmes transcriptionnels permettant d'accélérer la vitesse de la glycolyse. À défaut de pouvoir alimenter



UNE ÉQUIPE, DE MULTIPLES PROJETS

Outre ces travaux récemment publiés dans la revue Cell Reports, l'équipe de Pierre Sonveaux travaille également sur d'autres projets. Parmi ceux-ci :

- L'étude de la voie oxydative du lactate dans le cancer pour la validation d'inhibiteurs thérapeutiques et de nouvelles approches pour l'imagerie biomédicale
- L'élucidation de la régulation métabolique de l'autophagie dans le cancer à la recherche de nouvelles cibles thérapeutiques
- La caractérisation du contrôle métabolique de l'angiogenèse tumorale
- L'étude du contrôle métabolique de la transition épithélio-mésenchymateuse et du caractère souche de certaines cellules tumorales
- L'identification d'agents capables d'empêcher les résistances métaboliques aux traitements anti-cancéreux conventionnels, notamment dans le glioblastome
- L'étude en vue de leur ciblage des effets secondaires d'origine métabolique associés aux traitements anti-cancéreux conventionnels, notamment la radiothérapie

leur respiration avec du glucose, elles convertissent le glucose en lactate pour produire de l'énergie. » Ce que les chercheurs appellent le switch glycolytique et qui n'est pas la seule adaptation conférant un caractère agressif aux tumeurs : il est accompagné d'une stimulation de l'angiogenèse (switch angiogénique) et d'une stimulation du processus métastatique (switch métastatique).

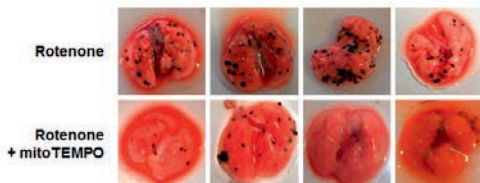
Connecter les stratégies évolutives des tumeurs

Suite à cette découverte, Paolo Porporato et Valéry Payen, aidés par d'autres collaborateurs de l'équipe de Pierre Sonveaux, se sont attelés à décrypter les mécanismes de ces différents switches. « L'hypoxie tumorale étant un paramètre qui s'établit très tôt lors du développement d'une tumeur et le switch glycolytique étant nécessaire à la survie même des cellules cancéreuses hypoxiques, nous avons étudié l'hypothèse selon laquelle le métabolisme altéré des tumeurs influence et favorise l'angiogenèse et le processus

métastatique des tumeurs. » Des travaux qui, grâce à une approche originale exploitant la sélection naturelle, les ont amenés à découvrir que les cellules progénitrices des métastases produisent un excès de superoxyde mitochondrial. « Nous avons dès lors émis l'hypothèse qu'une production anormalement élevée de ce déchet métabolique puisse favoriser le processus métastatique. »

Le rôle clé de la mitochondrie

Afin de vérifier cette nouvelle hypothèse, les chercheurs ont perturbé le fonctionnement de la chaîne respiratoire mitochondriale au moyen d'outils pharmacologiques et génétiques. Une expérience au résultat sans appel. « Dans tous les cas, une inhibition partielle de l'activité de la chaîne respiratoire mitochondriale de nature à forcer une production accrue de superoxyde mitochondrial dans une certaine gamme de doses favorisait la migration, l'invasion et la dissémination métastatique des cellules cancéreuses. Cette observation montre



Lors de ce test de métastases expérimentales, des cellules de mélanome très métastatiques (ayant reçu de la roténone) ont été traitées ou non avec du mitoTEMPO, un inhibiteur spécifique du superoxyde mitochondrial, sans que cela affecte leur viabilité. Les images montrent les poumons de huit animaux où les métastases sont clairement visibles (points noirs). Comparées aux cellules n'ayant pas reçu de mitoTEMPO qui génèrent un nombre important de métastases pulmonaires (rangée de clichés du haut), les cellules traitées au mitoTEMPO produisent beaucoup moins de métastases (clichés du bas). Cette expérience et d'autres apportent la preuve de principe que les inhibiteurs du superoxyde mitochondrial exercent une activité antimétastatique. (Image reproduite avec autorisation de Porporato PE et al. Cell Rep 2014;8 :754-66).

donc que la mitochondrie contrôle le processus métastatique cancéreux lorsqu'elle produit du superoxyde en excès », indique Pierre Sonveaux. « Nous avons mis le doigt sur une particularité tout à fait remarquable des cellules progénitrices de métastases. »

Des retombées thérapeutiques qui se profilent

Particularité de l'équipe de Pierre Sonveaux : il n'est pas question de se contenter d'une meilleure compréhension de la biologie des tumeurs. Si une finalité thérapeutique est envisageable, il faut la saisir ! Les chercheurs ont donc rapidement repris le chemin du laboratoire afin de tester une nouvelle hypothèse. « Sur base de nos résultats, nous avons imaginé que l'inhibition sélective du superoxyde mitochondrial puisse constituer une stratégie préventive des métastases. » Pour ce faire, ils se sont tournés vers des molécules très spécifiques : le mitoTEMPO et le mitoQ, le second composé ayant la particularité d'être actuellement testé en clinique pour son rôle d'inhibiteur de la production de superoxyde mitochondrial dans le cadre de la maladie de Parkinson et de l'hépatite C.

« Nous avons testé le mitoTEMPO sur des souris tantôt atteintes de mélanome, tantôt de cancer du sein humain. Dans les deux cas, une injection quotidienne de cet inhibiteur a réussi à inactiver le superoxyde et à bloquer la dissémination des métastases. Le mitoQ avait une activité similaire. Nous avons donc identifié une stratégie thérapeutique nouvelle capable de prévenir la survenue des métastases cancéreuses dans des modèles animaux », s'enthousiasme Pierre Sonveaux qui relativise également ses résultats. « A nos yeux, la découverte est importante puisqu'elle ouvre la voie à l'évaluation du mitoQ et de certaines autres molécules possédant une activité similaire comme agents préventifs de métastases. Toutefois, avant de passer aux tests cliniques chez l'Homme, des tests supplémentaires chez l'animal sont nécessaires. Il s'agit



en premier lieu de s'assurer de l'absence d'interférences avec les thérapies conventionnelles telles que la chimiothérapie et la radiothérapie. Par ailleurs, afin de pouvoir éventuellement la généraliser, nous voulons également tester cette stratégie thérapeutique dans d'autres types de cancers métastatiques. »

Des molécules thérapeutiques existantes

Ensuite, tout pourrait aller très vite puisque les molécules les plus prometteuses existent déjà. « Le mitoQ en particulier appartient à un groupe pharmaceutique qui le teste actuellement en phase clinique II pour traiter la maladie de Parkinson et l'hépatite C. Puisqu'elle a passé avec succès la phase clinique I, nous savons donc que cette molécule a une toxicité limitée pour l'Homme. Si les derniers tests chez l'animal sont concluants, ce qui en soi prendra du temps, le mitoQ pourra donc être testé assez vite comme agent préventif de métastases chez les premiers patients cancéreux », conclut Pierre Sonveaux.

Elise Dubuisson

Ces travaux ont été rendus possibles grâce au soutien du F.R.S.-FNRS, du Télévie et d'autres organisations parmi lesquelles le Conseil Européen de la Recherche. Publication originale : Porporato PE, Payen VL, Pérez-Escuredo J, De Saedeleer CJ, Danhier P, Copetti T, Dhup S, Tardy M, Vazeille T, Bouzin C, Feron O, Michiels C, Gallez B, Sonveaux P. A mitochondrial switch promotes tumor metastasis. Cell Reports 2014;8 :754-766.



Pierre Sonveaux
Chercheur Qualifié FRS-FNRS
FATH, UCL
pierre.sonveaux@uclouvain.be

Génétique et cancer : trouver la bonne séquence

5 MIO
de mutations dans 7000
cancers différents



La prédisposition génétique au cancer avait déjà été reconnue au 19^{ème} siècle. En 1866, Paul Pierre Broca (1824-1880), célèbre neuroanatomiste français, publie un article relatant l'histoire familiale de 15 cas de cancer dans la famille de son épouse. A l'époque, peu de scientifiques admettaient que cela puisse constituer une preuve de l'hérédité de certains cancers. Quelque 50 années plus tard, Theodor Boveri (1862-1915), un biologiste allemand, décrit la transformation tumorale comme résultant d'une « combinaison incorrecte et particulière des chromosomes ». Prophétique, son travail décrit aussi qu'il existe une prédisposition héréditaire du cancer due « à une trop faible résistance à contrôler l'action des facteurs qui stimulent la division cellulaire ».

Mutations en vac...

A côté de ces mutations héréditaires que l'on dit germinales, il existe aussi des mutations somatiques, qui ne surviennent que dans la tumeur. Le dernier rapport de l'American Society of Clinical Oncology fait état de la découverte de 5 millions de mutations retrouvées dans 7000 cancers différents. Ces mutations peuvent être liées à l'exposition du tabac, des UV, des toxiques, mais aussi à l'âge. « Les progrès les plus récents dans le domaine concernent le séquençage. Celui-ci correspond à un moyen d'épeler le génome comme on le ferait pour les mots composant un livre », explique Christine Desmedt.

Au départ, il a fallu déterminer les séquences de base du génome humain, découvrir en quelque sorte la Pierre de Rosette permettant ce décodage. Or, d'un point de vue technologique, les progrès qui ont été

Séquencer les cancers selon leur génome est désormais une tâche qui est en cours de réalisation. Cependant comme dans toute recherche, au fur et à mesure de la découverte, de nouvelles questions se posent. Le Dr Christine Desmedt appartient à l'unité de recherche translationnelle de l'Institut J Bordet (Bruxelles). Elle est donc particulièrement bien placée pour lever un coin du voile sur ce fameux séquençage tumoral...

réalisés constituent un réel saut quantique. « Au tout début, ces techniques étaient impayables, trop longues et occupant trop de personnes. Grâce aux techniques actuelles, comme le séquençage en parallèle, nous pouvons aller beaucoup plus vite, avec de petites quantités de matériel et un coût qui ne cesse de décroître. »

Entre 1990 et 2003, 3 milliards de dollars ont été dépensés pour décrypter 3 millions de paires de nucléotides. Actuellement, il est possible de réaliser la même tâche en quelques heures pour 1000 dollars. Cependant, ne nous y trompons pas, plus la masse de données sera importante, plus le coût de l'analyse en aval sera élevé !

Que séquençer ?

« Dans le cas du cancer, nous n'étudions pas tout le génome, mais nous réalisons du séquençage ciblé qui se réduit à un certain nombre de gènes que l'on sait impliqués dans le développement des cancers. En se limitant à une fraction du génome, on réduit d'autant plus les coûts, tout en étudiant les gènes d'intérêt de manière approfondie. » Le séquençage ciblé et l'analyse qui en découle sont par ailleurs mieux standardisés aujourd'hui, ce qui permet une meilleure reproductibilité des résultats. Certains hôpitaux et certaines firmes offrent maintenant ce service de séquençage tumoral en vue de person-

« Grâce au séquençage du génome des tumeurs, on ajoute une pièce à la mosaïque que constituent les cancers. »



Dr Christine Desmedt, ULB

naliser le traitement, principalement dans le contexte de la maladie métastatique.

Une meilleure compréhension de la maladie ne signifie pas obligatoirement un traitement plus efficace, même s'il s'agit du but ultime. Par ailleurs, le séquençage des mutations a aussi d'autres objectifs. Il est intéressant de savoir comment se développent la maladie et les métastases, comment se forment les différents clones tumoraux menant à une hétérogénéité de cette tumeur, ou si le phénotype histologique d'une tumeur est lié au génotype. On sait aujourd'hui par exemple que les tumeurs mammaires mutées pour le P53 n'expriment pas les récepteurs hormonaux, tandis que les tumeurs mutées pour PIK3CA les expriment (voir encadré). Cela nous en apprend donc plus sur la biologie tumorale et permet de mettre en place de nouvelles stratégies thérapeutiques.»

A côté de ces informations fondamentales, l'analyse génétique présente aussi une utilité clinique. « Lors du dernier congrès du San Antonio Breast Cancer Society, qui est un des plus grands congrès concernant le cancer du sein au monde, nous avons montré que les mutations HER2/HER3 sont plus fréquentes dans les cancers lobulaires que canalaire. » Ce type d'informations paraît désuet, mais elle aura une implication dans le ciblage du dépistage, du séquençage et du traitement. Le but ultime étant de personnaliser la prise en charge thérapeutique des patientes.

L'analyse génétique ne se limite pas au génome. Ainsi, on sait que notre code génétique est transcrit en ARN puis en protéines. Séquençer l'ARN n'est pas simple, mais cela permet d'analyser le transcriptome, c'est-à-dire de connaître le contenu réel du message génétique. « Une mutation peut se trouver sur un gène et être détectée, si elle n'est pas exprimée en ARN puis en protéines, elle n'est probablement pas pertinente d'un point de vue clinique. Il est aussi possible de doser ce qui est transcrit. Cela nous renseigne sur les gènes qui sont le plus exprimés. » Il est également possible de détecter les gènes de fusion et les réarrangements qui seraient exprimés. En analysant l'ARN, on espère être plus proche de ce qui peut déclencher un cancer. « Ce que nous faisons aussi ici au laboratoire, c'est étudier l'édition de l'ARN », c'est-à-dire la modification post-transcriptionnelle des ARN par rapport à l'ADN, une sorte de mutation de l'ARN. « On pensait au départ qu'il s'agissait d'erreurs d'analyse du laboratoire ou de la machine. Or, actuellement, on commence à mieux les décrire et on sait que ces mutations sont présentes aussi dans le cas de certains cancers. Cependant, leur rôle exact n'est pas encore bien connu. »

Quand ? Où ?

« Nous avons pu dans le cadre de notre laboratoire séquencer l'exome de plusieurs patientes. Cela nous a permis sur un petit groupe de patientes de disposer de tout le matériel génétique concernant les tumeurs et leurs métastases éventuelles sur toute la période de suivi. Nous avons donc pu reconstituer tout l'historique tumoral de ces patientes. C'était la première fois que nous disposions de données explicites de la maladie. Nous avons constaté que lorsque les récurrences surviennent dans un délai relativement proche du primodiagnostic, les caractéristiques génomiques des métastases sont proches de celles de la tumeur primaire. En revanche, lorsqu'elles apparaissent plus tardivement les différences sont plus marquées. » Cela correspond assez bien à l'évolution des clones tumoraux qui acquièrent d'autres mutations que celles retrouvées au départ au fur et à mesure que le temps passe. « C'est donc utile d'un point de vue fondamental pour comprendre cette évolution. Cette découverte a aussi une implication intéressante sur le plan pratique puisque dans le cas d'une récurrence rapide, l'étude de la tumeur primaire pourrait s'avérer suffisante. Dans le cas contraire, une nouvelle biopsie sera recommandée afin de mieux adapter le traitement. Cela signifie aussi qu'étudier une seule métastase n'est pas nécessairement suffisant. Idéalement, il faudrait 3 échantillons différents : de la tumeur primaire, de la métastase et un échantillon sanguin pour définir les mutations importantes. » Il est parfois d'autant plus nécessaire de prélever à différents endroits que des tumeurs génétiquement différentes peuvent se déclarer dans un même organe. « Ainsi, dans le cancer du sein, l'apparition de lésions multifocales survient dans un quart des cas. Nous avons donc réalisé un séquençage ciblé, impliquant 360 gènes liés au cancer, chez différentes patientes présentant ce type de lésions. Nous avons remarqué que dans un tiers des cas environ, les tumeurs sont similaires ; dans un autre tiers, elles sont les mêmes au dé-

CODE ALPHANUMÉRIQUE

Pour mémoire, P53 est une protéine qui induit naturellement la mort cellulaire. Il s'agit d'une des protéines les plus importantes dans le processus de cancérisation. Lorsqu'elle est mutée, elle perd sa capacité à entraîner la cellule dans la mort. Cette mutation serait présente dans 50% des cancers chez l'homme. Le PIK3CA est un gène codant pour une enzyme largement impliquée dans la prolifération et la croissance cellulaire. Les inhibiteurs de PIK3CA sont actuellement à l'étude dans différents types de cancers.

part puis divergent ou sont complètement différentes dès le départ. C'est important puisque se trouvent dans ces gènes mutés, des cibles potentielles pour les traitements actuels. » L'hétérogénéité est donc spatiale également au sein d'une même tumeur. L'histoire ne s'arrête pas là évidemment. Même si l'on guérit beaucoup plus de cancers aujourd'hui qu'hier, certaines cellules tumorales peuvent être sélectionnées et des résistances peuvent émerger. Ainsi, les mutations dans le gène du récepteur aux oestrogènes sont à présent détectées sur près d'une femme sur cinq, déjà traitées avec traitement hormonal, dans leurs métastases alors que ces mutations étaient absentes au niveau de leur tumeur mammaire initiale. (voir Dossier : « Les tumeurs font de la résistance »)

« Grâce au séquençage du génome des tumeurs, on ajoute une pièce à la mosaïque que constituent les cancers. Cette meilleure compréhension permettra d'identifier de nouvelles cibles et de mieux personnaliser le traitement. Aussi, avec les développements technologiques en cours, nous aurons plus de facilité d'accès au matériel génétique, grâce notamment aux biopsies liquides, qu'il s'agisse de cellules tumorales circulantes ou d'ADN tumoral circulant dans le sang », conclut Christine Desmedt.

Pierre Dewaele

ENSEMBLE !

Il serait faux de penser que les équipes de recherche travaillent seules dans leur coin. Des initiatives comme l'International Cancer Genome Consortium (ICGC : <https://icgc.org/>) ou le The Cancer Genome Atlas (TCGA : <http://cancergenome.nih.gov/>) ont pour objet de constituer de vastes bases de données où les tumeurs seront caractérisées par leur ADN, leur ARN, leur type, leur sous-type, etc. Toutes ces données sont ensuite partagées entre tous les chercheurs, permettant ainsi d'aller plus vite pour gagner, bataille après bataille, la guerre contre le cancer...



Christine Desmedt
Laboratoire J.-C. Heuson de
recherche translationnelle en
cancérologie mammaire, ULB
Christine.Desmedt@ulb.ac.be

Surveillance thérapeutique active : un « nouveau » concept thérapeutique

Personne ne nie les progrès importants de la recherche scientifique concernant la découverte de nouveaux médicaments ou de nouveaux mécanismes de cancérisation. Cependant, cette recherche-là ne représente pas toute la recherche réalisée autour du cancer et la prise en charge ne se limite pas non plus aux anticancéreux. Le Pr Bertrand Tombal (Urologie, Clin. Univ. St-Luc, Bruxelles) a développé avec d'autres le concept de surveillance thérapeutique active...

« Quand on dit à quelqu'un qu'il a un cancer, le patient attribue à ce cancer un risque de décès qui ne correspond pas proportionnellement au risque de décès réel. Certaines personnes estiment parfois ce risque à un niveau plus faible qu'il n'est réellement, d'autres, au contraire, vont attribuer un risque beaucoup plus important qu'il n'existe réellement : c'est le cas dans le cancer de la prostate », explique Bertrand Tombal. En Belgique, il existe environ 9500 nouveaux cas de cancer prostatique diagnostiqués par an et environ 1500 décès enregistrés pour ce cancer. « A partir de ces données épidémiologiques, on peut tirer deux conclusions : soit les thérapeutes sont très efficaces et sont capables de traiter et de guérir 80 à 90 % de ces cancers ; soit une proportion significative de ces cancers n'est pas agressive », explique Bertrand Tombal. Toute la question est alors de savoir comment se positionne le médecin face à un tel dilemme. « Il peut prendre deux positions extrêmes. Estimer que le cancer de la prostate n'est pas agressif et donc ne pas s'en occuper. Ce faisant, il existe tout de même un risque majeur de sous-traitement. L'autre possibilité est de penser que la survie vient de l'efficacité des traitements et donc traiter tout le monde. » Dans ce cas-ci, le thérapeute prend le risque de surtraiter le patient et, donc, de lui infliger des effets secondaires de manière inutile.

Pourquoi ne pas traiter un cancer ?

Comment se positionner de manière éthique et efficiente face à cette problématique : c'est le concept de surveillance thérapeutique active. « Celle-ci repose sur la possibilité aujourd'hui de dire pour un patient donné qui doit être traité et qui ne le doit pas. » Il est alors important pour déterminer ce choix de bien maîtriser les critères usuels qui permettent de reconnaître les cancers agressifs. « Les

80 à 90%
des cancers de la
prostate sont traités
et guéris

critères de base sont le PSA et le score de Gleason⁽¹⁾. Ce sont les éléments les plus importants. Les autres sont l'âge, les antécédents familiaux, qui peuvent être indicatifs, mais moins puissants » Il sera important également de tenir en compte l'espérance de vie du patient. En effet, le cancer prostatique est un cancer à évolution lente et que les patients et beaucoup de médecins ont tendance à toujours surestimer l'espérance de vie. « Le processus de la prise de décision de traiter ou pas doit débiter par une évaluation précise des comorbidités et donc de cette espérance de vie. »

Actuellement, les options qui sont souvent offertes au patient concernent une intervention chirurgicale, une radiothérapie ou « ne rien faire ». « Nous ne pouvons pas présenter les différentes options comme cela au patient, car ce dernier ou sa famille ne peuvent pas comprendre que l'on puisse 'ne rien faire'. En revanche, il faut tenter de répondre avec le patient à deux questions essentielles. La première est de savoir si un patient a besoin ou non d'un traitement. Si la réponse est affirmative, on peut discuter du traitement le plus approprié. Il n'en reste pas moins que la surveillance thérapeutique reste mal acceptée chez nous, même si elle fait partie intégrante des recommandations de prise en charge tant au niveau belge qu'europpéen », précise le spécialiste.

Traiter le cancer sans briser l'être...

Les responsables des recommandations belges en la matière ont d'ailleurs étudié ce phénomène. Il existe un certain nombre d'arguments venant des médecins et des patients. « Les médecins jouent un rôle très important. Leur formation les incite à penser qu'il est toujours préférable d'agir une fois un diagnostic posé plutôt que d'attendre et voir. Dans certains cas, il y a aussi des impératifs économiques. Du côté des patients, il y a le stress, la pression de la famille, des amis, etc. » Il est donc essentiel que les services médicaux et les médecins s'équipent pour faire face à cela. La mise en œuvre de consultations de deuxième annonce, d'une structure multidisciplinaire avec des psychologues, etc. « Au-delà de cet aspect, il y a aussi un champ de recherche très vaste en matière de la définition des besoins. Deux pistes sont développées aujourd'hui en termes de recherche : il s'agit d'abord du rôle de l'imagerie, essentiellement par IRM, ainsi que la biopsie ciblée, et ensuite, le développement de tests génétiques, déterminant des profils génétiques d'agressivité qui prédisent la progression et donc de traiter des patients

plus tôt. » Certains tests commencent à être utilisés en Belgique et sont en cours de validation.

Prendre le temps

En outre la surveillance thérapeutique active adresse une question beaucoup plus large en oncologie qui est le timing optimal des traitements. Autrement dit, il est important de déterminer non seulement à qui elle peut profiter le plus, mais aussi à quel moment de la maladie on peut la proposer. « Dans le cancer de la prostate, il est probable que la règle de traitement qui veut que « plus tôt on traite par médicament, chirurgie ou radiothérapie, mieux cela vaut » est inadéquate. Si le plus tôt est le mieux pour certains cancers, c'est souvent le pire pour l'individu ! Or il faut traiter le cancer sans briser l'être ! Tout patient à qui on propose, on impose un traitement va souffrir de ses conséquences. Il n'y a pas de risque zéro. » La règle, qui préconise un traitement précoce, présuppose que les chances de guérison par rapport au risque de blesser sont en faveur de la guérison. « Dans le cas du cancer de la prostate, cela ne s'applique pas, car les effets secondaires sont prédictibles, mais la maladie n'est pas toujours mortelle. Aujourd'hui, pour 30 à 40% des patients nouvellement diagnostiqués, le traitement précoce par chirurgie ou radiothérapie n'entraînera aucun bénéfice, mais uniquement des risques», explique B. Tombal. Par ailleurs, un certain nombre de patients connaissent aussi une augmentation de la valeur de leurs marqueurs biologiques après traitement : ils sont donc en récurrence. La question est de savoir quand initier un traitement systémique par hormonothérapie. « La tendance est d'initier ce traitement très tôt, mais les preuves



Pr Bertrand Tombal

« Si le plus tôt est le mieux pour certains cancers, c'est souvent le pire pour l'individu ! Or il faut traiter le cancer sans briser l'être ! »

obtenues des études cliniques montrent que cela ne procure aucun bénéfice au patient et que des désagréments. Le défi est donc de déterminer ce timing optimal et lorsque le traitement médical, radiothérapeutique ou chirurgical est reporté, d'aider le patient. » Cela peut paraître du bon sens, mais la réalité est toute autre. « Certains patients ne comprennent pas que retarder le traitement est fait pour leur bien... »

Attendre, c'est aussi prendre en charge

Si la surveillance thérapeutique active est considérée comme un traitement, il faut alors aussi en évaluer les effets secondaires. « Ils sont essentiellement d'ordre émotionnel et, par ailleurs, ils concernent aussi la perte de chance à attendre de procéder à un traitement classique. Une fois de plus le risque zéro n'existe pas et on peut aussi rater des cancers agressifs. Cependant, les stratégies de minimisation du risque permettent d'éviter de ne pas les détecter. Ne pas passer par la chirurgie, la radiothérapie ou le traitement médical est aussi difficile que de pratiquer la surveillance active. C'est la raison pour laquelle nous avons besoin d'unités spécialisées et de personnel formé à cela. »

Le cancer prostatique n'est pas le seul à pouvoir bénéficier de la surveillance active. Pour ne rester que dans le do-

main de l'urologie, plusieurs études ont démontré également ses bénéfices dans un type de cancer testiculaire, le séminome de stade 1, ainsi qu'en cas de présence de petites masses tumorales rénales.

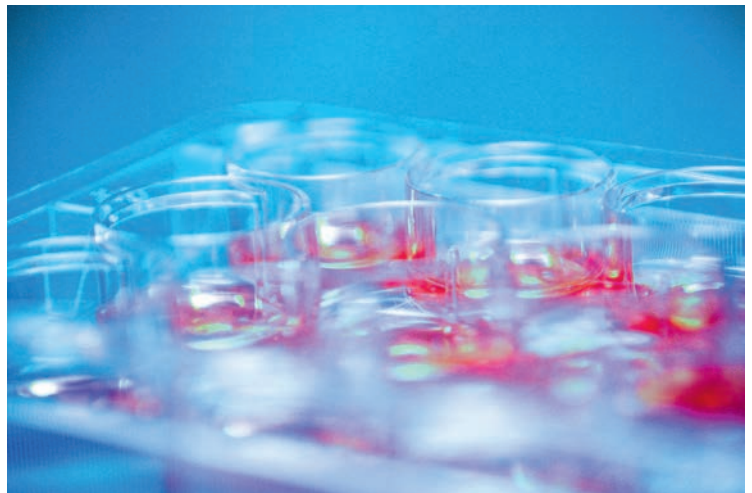
Quel que soit le cancer considéré, la règle d'or qui prévaut et que tous les médecins ont apprise et connaissent est le « primum non nocere » du Serment d'Hippocrate. Il est dit aussi dans ce serment, « tu n'entreras pas dans la maison où on ne t'a pas invité », qu'on oublie aussi trop souvent...

Pierre Dewaele

(1) Le PSA est le taux d'antigène prostatique spécifique, une protéine produite par la prostate, il constitue un des facteurs de surveillance du cancer de la prostate.
Score de Gleason : il s'agit du système d'évaluation et de classification histologique le plus utilisé dans le cancer prostatique permettant de déterminer le degré d'agressivité de la tumeur et sa probabilité de propagation.



Bertrand Tombal
Physiologie cellulaire -
Urologie, UCL
bertrand.tombal@uclouvain.be



Sox 2, un véritable chef d'orchestre

Une équipe de chercheurs placée sous la direction du professeur Cédric Blanpain, de l'Université libre de Bruxelles, a élucidé les mécanismes moléculaires régulant l'initiation tumorale et les fonctions des cellules souches cancéreuses dans le carcinome spinocellulaire de la peau. Centrée sur le rôle du facteur de transcription Sox2, cette découverte pourrait probablement être transposée à d'autres cancers et dessiner des voies thérapeutiques.



D'AUTRES TYPES DE CANCERS

Les travaux publiés dans Nature par Soufiane Boumahdi et ses collègues de l'IRIBHM ont permis de mieux comprendre les mécanismes régulant la croissance des carcinomes spinocellulaires de la peau. Un seul gène, Sox2, semble « tout orchestrer », depuis le début de la tumorigenèse cutanée jusqu'à la propagation tumorale.

« Il est intéressant de noter, dit Cédric Blanpain, que, vu le grand nombre de cancers exprimant Sox2, l'identification de nouveaux marqueurs exprimés par les cellules souches cancéreuses "SOX2-positives" ainsi que la découverte de gènes régulés par Sox2 pour soutenir la prolifération et la progression des tumeurs cutanées sont susceptibles d'être utiles en vue de cibler les cellules souches cancéreuses dans plusieurs types de cancers. »

Parmi les cancers de la peau, le carcinome spinocellulaire est le plus fréquent après son homologue basocellulaire. Chaque année, il touche un demi-million de nouveaux patients à travers le monde. Généralement de bon pronostic, il se distingue sur ce point de la majorité des autres carcinomes spinocellulaires dont, par exemple, ceux de la sphère tête et cou, de la langue, de l'œsophage ou du poumon. Il partage néanmoins avec eux des mécanismes de cancérisation relativement similaires, ce qui en fait un excellent modèle pour la recherche.

Aussi, depuis plusieurs années déjà, le carcinome spinocellulaire de la peau (SCC) est-il l'un des principaux pôles d'intérêt de l'équipe du professeur Cédric Blanpain, chercheur qualifié du FNRS et investigateur WELBIO au sein de l'Institut

de Recherche Interdisciplinaire en Biologie Humaine et Moléculaire (IRIBHM ULB). Ayant pour but de contribuer à l'élucidation des mécanismes cellulaires et moléculaires qui interviennent aux différents stades de la cancérisation, ce groupe focalise la majeure partie de ses travaux sur les cellules souches cancéreuses (CSCs).

Pas inconnu au bataillon

En 2012, la revue Nature publiait les résultats de travaux menés par le laboratoire de Cédric Blanpain sur le carcinome spinocellulaire de la peau. En effet, première mondiale, les chercheurs de l'IRIBHM avaient notamment démontré la présence de CSCs dans un modèle de croissance tumorale in vivo, appuyant ainsi l'idée que ces dernières induisent et soutiennent la croissance tumorale,



Pr Cédric Blanpain, ULB

« Nous nous sommes aperçus, tant chez la souris que chez l'homme, que Sox2 apparaissait très rapidement durant la transformation cancéreuse, qu'il était un des premiers marqueurs à se révéler dans les cellules à l'origine d'un carcinome »

résistent à la chimiothérapie ainsi qu'à la radiothérapie et sont responsables des rechutes après traitement.

Cette découverte laissait néanmoins sans réponse des questions clés qui taraudent tous les chercheurs en cancérologie. En particulier, celle des mécanismes régulant l'initiation tumorale et le contrôle des cellules souches cancéreuses dans les tumeurs invasives.

En 2008, Benjamin Beck et ses collègues chercheurs du groupe de Cédric Blanpain avaient identifié une sous-population de cellules souches cancéreuses exprimant un marqueur protéique baptisé CD34. Par rapport à d'autres, ces cellules « CD34-positives » possédaient une plus grande capacité de se renouveler lorsqu'elles étaient transplantées chez des souris immunodéficientes. Leur analyse moléculaire révéla que, parmi les gènes qui y étaient préférentiellement exprimés, figurait Sox2. En l'occurrence, il ne s'agissait pas d'un « inconnu au bataillon », puisqu'on savait notamment qu'il jouait un rôle majeur dans la régulation d'un large éventail de cellules souches normales, dont les cellules souches embryonnaires. « En outre, précise Cédric Blanpain, il fait partie du cocktail de quatre gènes utilisés par le biologiste japonais Shinya Yamanaka pour reprogrammer des cellules différenciées en cellules souches pluripotentes » - voir encadré.

Une révélation précoce

En fait, Sox2 est un marqueur quasi universel de régulation des cellules souches. Toutefois, s'il est exprimé dans les cellules souches de nombreux organes, tels l'estomac, la rétine, le cerveau, le testicule, etc., il ne l'est pas dans celles de la peau, sauf quand un processus de cancérisation est en cours. Voilà qui ne pouvait qu'intriguer le groupe de Cédric Blanpain et le pousser à entreprendre des travaux sur le sujet. Ils aboutirent en juin 2014 à la publication, dans la revue Nature⁽¹⁾, d'un article dont le premier auteur est Soufiane Boumahdi, doctorant et boursier du FRIA

« On savait que, dans le carcinome spinocellulaire, Sox2 était exprimé durant la cancérogenèse, mais on ignorait quand il entrait en jeu, indique Cédric Blanpain. Nous nous sommes aperçus, tant chez la souris que chez l'homme, que Sox2 apparaissait très rapidement durant la transformation cancéreuse, qu'il était un des premiers marqueurs à se révéler dans les cellules à l'origine d'un carcinome spinocellulaire, du moins dans 80% des cas. »

Vingt pour cent des tumeurs étudiées sont « Sox2- négatives ». Pourquoi ? Le mystère reste entier, mais il est probable que les cellules concernées recourent à des voies de signalisation alternatives qui conduisent à un résultat similaire à celui généré par les CSCs « Sox2-positives ».

Comme neige au soleil

Dans un deuxième temps, les chercheurs traitèrent, avec un carcinogène, des souris knock out pour le gène Sox2, ce qui signifie que ce gène avait été invalidé. Résultat ? Les rongeurs développèrent un cancer de la peau au terme d'un délai de plusieurs mois par rapport à la normale et présentaient dix fois moins de tumeurs que lorsque ce gène était exprimé.

Le rôle essentiel de Sox2 dans l'initiation tumorale ayant été démontré, l'équipe de l'IRIBHM conduite par Soufiane Boumahdi se pencha sur des tumeurs déjà formées. À partir d'une tumeur primaire, ils transplantèrent tantôt des cellules « Sox2-positives », tantôt des cellules « Sox2-négatives » chez des souris immunodéficientes. Que révéla cette manipulation ? Que les premières étaient capables de reformer une nouvelle tumeur chez l'animal, tandis que les secondes en étaient quasiment incapables.

Lors d'une autre expérience, les cellules « Sox2-positives » furent détruites in situ (chez des souris présentant un carcinome spinocellulaire de la peau). S'ensuivit une régression à ce point rapide des tumeurs que Cédric Blanpain indique de façon imagée qu'elles fondaient comme neige au soleil. Il était ainsi démontré, pour la première fois, que Sox2 marque une population de cellules remplissant un rôle primordial dans le maintien des carcinomes spinocellulaires de la peau in vivo, c'est-à-dire au sein de leur environnement naturel. « C'est vraiment incroyable de constater la rapidité avec laquelle les tumeurs régressaient et disparaissaient complètement en éliminant de manière ciblée une seule sous-population de cellules cancéreuses », commente Soufiane Boumahdi.

De nouvelles cibles potentielles

La fonction des cellules exprimant Sox2 est une chose, la fonction de Sox2 en est une autre. Bref, Sox2 est-il la clé de voûte du phénomène observé ? Pour démêler l'écheveau, les chercheurs de l'IRIBHM supprimèrent le gène Sox2 dans les cellules épithéliales. L'effet obtenu mimait à s'y méprendre celui qu'avait suscité l'élimination des cellules « Sox2-positives » :

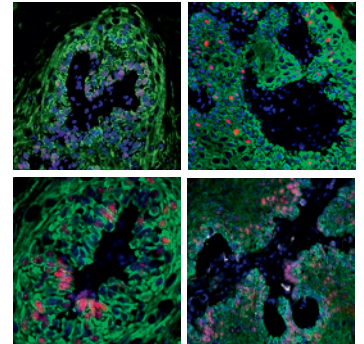


Photo1 : Carcinome spinocellulaire (tumeurs malignes) de la peau chez la souris (Sox2 est en rouge, Kératine14 est en vert, les noyaux cellulaires sont en bleu)

Photo2 : Carcinome spinocellulaire (tumeur maligne) de la peau chez la souris (Sox2 est en rouge, Kératine14 est en vert, Cd34 est en blanc, les noyaux cellulaires sont en bleu)

Photo3 : Papillome (tumeur bénigne) de la peau chez la souris (Sox2 est en rouge, Kératine14 est en vert, Cd34 est en blanc, les noyaux cellulaires sont en bleu)

Photo4 : Papillome (tumeur bénigne) de la peau chez la souris (Sox2 est en rouge, Kératine14 est en vert, Cd34 est en blanc, les noyaux cellulaires sont en bleu)

régression tumorale rapide. « Il faut en déduire que Sox2 est non seulement un marqueur, mais aussi un acteur de la maintenance du caractère souche des cellules cancéreuses », souligne Cédric Blanpain.

Par la suite, les chercheurs ont mis le doigt sur différents gènes directement régulés par Sox2 dans les CSCs, révélant ainsi tout un réseau moléculaire impliqué dans le contrôle de multiples fonctions essentielles à ces cellules. Par là même se sont dévoilées de nouvelles cibles potentielles pour des thérapies anticancéreuses ciblées.

Philippe LAMBERT

(1) Soufiane Boumahdi et al., Sox2 controls tumour initiation and cancer stem-cell functions in squamous-cell carcinoma, Nature 511, 246-250 (2014), DOI:10.1038/nature13305.



COMME UNE RENAISSANCE

L'emploi de cellules souches embryonnaires humaines à des fins expérimentales ou médicales pose des problèmes éthiques, mais également logistiques. Comment contourner l'écueil ? Professeur à l'Institute Integrated Cell-Material Sciences de l'Université de Kyoto, Shinya Yamanaka a reçu le prix Nobel de médecine en 2012 pour y être parvenu. De fait, il est le père d'une approche révolutionnaire baptisée technologie des « cellules pluripotentes induites » (iPS). Grâce à cette méthode sont générées in vitro, au départ de cellules somatiques adultes - en l'occurrence, des fibroblastes de la peau -, des cellules souches pluripotentes.



Cedric Blanpain
IRIBHM, ULB
cedric.blanpain@ulb.ac.be

KIAA1199

un acteur très en vue



Pr Alain Chariot, ULg

À travers une étude publiée en novembre 2014 dans le magazine *Nature Communications*, des chercheurs du GIGA Signal Transduction de l'Université de Liège expliquent comment la dérégulation de la protéine KIAA1199 contribue à la progression tumorale dans le cancer du col de l'utérus et, plus que probablement, dans nombre d'autres tumeurs solides.

Disséquer au niveau moléculaire les voies de signalisation contribuant à la prolifération augmentée des cellules cancéreuses, à leur survie prolongée et à leur invasivité, tel est l'objectif que s'est assigné l'unité de recherche Chimie médicale du GIGA Signal Transduction de l'Université de Liège.

Récemment, les scientifiques du GIGA se sont intéressés de près au récepteur EGFR (epidermal growth factor receptor), protéine bien connue en cancérologie. Ils se sont efforcés d'élucider les liens qu'elle entretient avec d'autres protéines qui en conditionnent ou en modulent l'activité. La fixation du facteur de croissance épidermique (EGF) sur l'EGFR sous-tend une activité mitotique (division cellulaire) rapide. À la suite de mutations, l'EGFR peut être dérégulé et devenir constitutivement actif, induisant, même sans ligand (l'EGF), des voies de signalisation qui conduisent, dans de nombreux cancers solides — poumon, pancréas, glioblastome... —, à la prolifération et la survie cellulaires ainsi qu'à l'invasivité tumorale.

Résistance aux traitements

En clinique, nous disposons de plusieurs inhibiteurs spécifiques de l'EGFR qui peuvent être administrés pour lutter contre des tumeurs où ce récepteur se révèle très actif. Sous leur action, nous assistons d'abord à une régression tumorale importante. Après quelques semaines, cependant, la tumeur augmente l'expression d'autres récepteurs de la même famille que l'EGFR, en particulier HER-3. S'activent ainsi des voies de signalisation parallèles à celle qui avait été bloquée dans un premier temps. Bref, la tumeur est devenue résistante au traitement prescrit : c'est la rechute.

« Dans les thérapies ciblées destinées à lutter contre les cancers agressifs, un seul médicament ne pourra suffire, indique le professeur Alain Chariot, chercheur WELBIO et maître de recherches du FNRS. Se dessine la nécessité de recourir à un traitement chronique qui combine plusieurs inhibiteurs spécifiques. »

Cylindromatose familiale

Mais venons-en au point de départ de la découverte qui a valu au GIGA une publication dans *Nature Communications*⁽¹⁾ en novembre 2014. Les travaux concernés ne sont pas sans rapport avec l'EGFR, étudié précédemment.

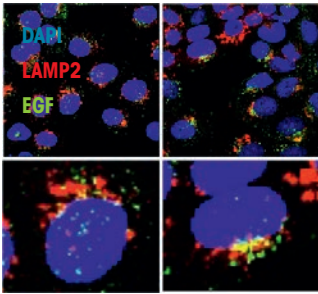
Les scientifiques liégeois s'intéressaient depuis un certain temps à la protéine oncogénique Bcl-3, dont on avait mis en évidence la surexpression dans les lymphomes à cellules B, puis dans des tumeurs solides. La question posée était : quels sont les gènes spécifiquement induits à la suite de cette surexpression ?

Initialement, le regard des chercheurs se porta sur la cylindromatose familiale, maladie génétique qui se traduit par la formation, au niveau de la tête, de grosses tumeurs bénignes baptisées cylindromes, dont l'origine est l'hyperprolifération et la survie prolongée des kératinocytes, cellules constitutives d'une partie importante de la couche cutanée superficielle.

D'AUTRES PISTES

La protéine KIAA1199 semble participer de façon cruciale à la progression tumorale dans les tumeurs solides, mais elle serait également impliquée dans des affections inflammatoires chroniques, telle la polyarthrite rhumatoïde, ainsi que dans certaines surdités congénitales.

Dès à présent, Alain Chariot et ses collaborateurs ont noué une collaboration avec deux autres équipes de l'Université de Liège : pour l'étude des surdités congénitales, le laboratoire du professeur Brigitte Malgrange, du GIGA-Neurosciences ; pour les recherches dans le domaine de la polyarthrite rhumatoïde, celui du professeur Michel Malaise, du service de rhumatologie du CHU de Liège.

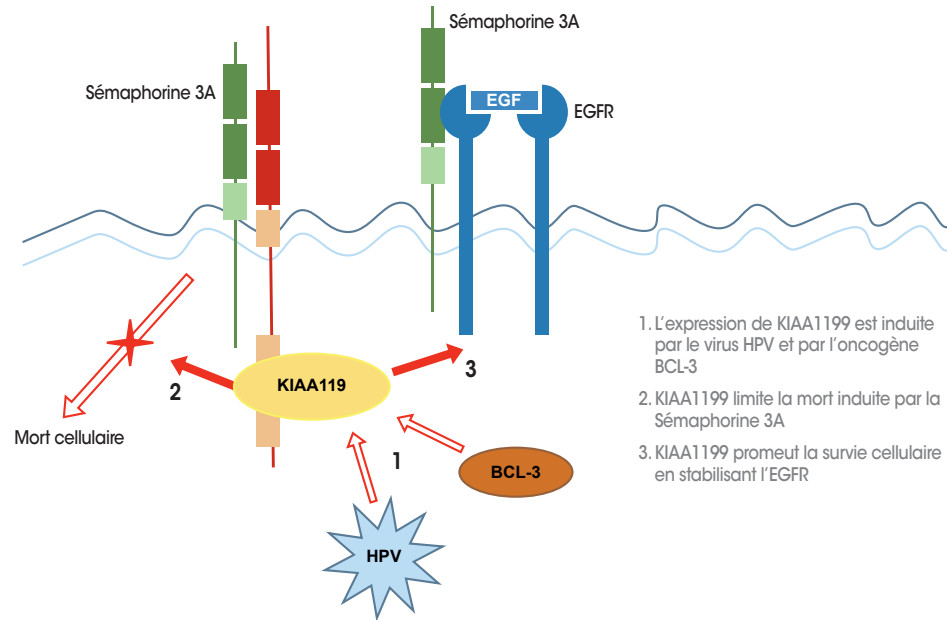


La perte de fonction de KIAA1199 entraîne une dégradation accrue de l'EGFR via les lysosomes en réponse à l'EGF.

La localisation de l'EGFR avec les lysosomes (signaux jaunes) est moins marquée dans les cellules cancéreuses du col de l'utérus qui expriment la protéine KIAA1199. LAMP2 est un marqueur des lysosomes.

Les noyaux des cellules cancéreuses sont révélés par le DAPI (signal bleu).

L'EGF (signal vert) permet de suivre la localisation de l'EGFR.



1. L'expression de KIAA1199 est induite par le virus HPV et par l'oncogène BCL-3

2. KIAA1199 limite la mort induite par la Sémaphorine 3A

3. KIAA1199 promeut la survie cellulaire en stabilisant l'EGFR

On sait que cette affection résulte, au départ, d'une seule mutation au niveau du gène *CYLD*, dont la fonction physiologique est de limiter la quantité de Bcl-3 au sein du noyau cellulaire. Quand, à la suite de la dérégulation de cette fonction, la protéine Bcl-3 se retrouve en excès dans le noyau, elle induit l'expression de gènes cibles qui conduisent à l'hyperprolifération et à la survie prolongée des kératinocytes.

Cancer du col de l'utérus

L'équipe dirigée par Alain Chariot s'est penchée sur les conséquences, au niveau moléculaire, de la présence excédentaire de Bcl-3 dans les noyaux cellulaires. En effet, quels sont les gènes induits dans ce cas ? Les chercheurs les ont identifiés par la technique des microdamiers (microarrays). Il leur est apparu que le plus induit de tous était celui qui code pour la protéine KIAA1199. Dans la foulée, les scientifiques du GIGA établirent un lien conceptuel avec le cancer du col de l'utérus, autre affection caractérisée par une hyperprolifération des kératinocytes. De fait, il avait été montré précédemment dans cette tumeur que le virus HPV, qui en est responsable dans la plupart des cas, était capable, lui aussi, d'inhiber l'enzyme *CYLD*.

« Nous suspicions la présence de quantités anormalement élevées de Bcl-3 et de KIAA1199 dans le cancer du col de l'utérus, commente Alain Chariot. C'était effectivement le cas, ainsi que nous l'avons mis en évidence à partir de cellules tumorales issues de quelque 120 cancers humains obtenus grâce à une collaboration avec le professeur Philippe Delvenne. » D'où cette idée coiffée

d'un point d'interrogation : si le gène KIAA1199 est induit par HPV, la protéine pour laquelle il code devrait contribuer au développement tumoral.

Survie cellulaire

Si telle était bien la réalité, KIAA1199 devait sous-tendre des programmes de prolifération cellulaire. Les travaux de l'équipe liégeoise montrent que la protéine est un agent essentiel à la survie des cellules. S'ils en sont privés, les kératinocytes meurent. Dès lors, la surexpression du gène KIAA1199 explique, du moins en partie, pourquoi le cancer du col de l'utérus peut se développer. D'autant que si elle favorise la survie des cellules, KIAA1199 bloque également les voies de signalisation induisant la mort cellulaire.

Cimetières et colonies

L'équipe du GIGA a découvert par ailleurs que KIAA1199 était également capable de déclencher les voies de signalisation oncogéniques (donc « procancers ») via l'EGFR. Si les biologistes traitent des cellules du col de l'utérus avec l'EGF ou d'autres ligands de la même famille, ils initient de telles voies de signalisation, mais uniquement en présence de KIAA1199. Sans cette protéine, le processus de cancérisation demeure lettre morte.

A priori, l'inhibition de KIAA1199 pourrait être une piste thérapeutique intéressante en clinique humaine. Mais encore faut-il que les voies de signalisation évoquées précédemment (en particulier le lien entre KIAA1199 et le récepteur EGFR) soient fonctionnelles au sein du pool des cellules souches cancéreuses (CSCs), celles-là mêmes qui soutiennent la crois-

sance tumorale. « Ce n'est pas encore démontré, mais nous étudions actuellement la question et disposons de résultats préliminaires, souligne Alain Chariot. Une des caractéristiques des cellules souches cancéreuses est de générer des colonies pluricellulaires lorsque nous les cultivons dans un milieu semi-solide. Aussi la taille de celles-ci nous permet-elle d'évaluer le nombre de CSCs. Or, que constatons-nous quand nous inhibons KIAA1199 ? Que les colonies sont beaucoup plus petites que lorsque la protéine est présente. »

Vers une nouvelle voie thérapeutique ?

Autre point essentiel : peut-on extrapoler, à partir des résultats mis en lumière dans le cancer du col de l'utérus, vers d'autres types de cancer ? Selon notre interlocuteur, il est aisé de démontrer que toutes les tumeurs solides où l'EGFR a une activité constitutive sont concernées. Citons, entre autres, les tumeurs du poumon, du pancréas, de la sphère « tête et cou » ou encore le glioblastome. Des travaux effectués à Liège à partir de souris knock-out pour le gène KIAA1199 (gène invalidé) montrent que, chez ces animaux, le récepteur EGFR n'est plus à même de remplir ses fonctions tant au niveau physiologique (cellules saines) qu'au niveau des processus de cancérisation.

Quid des types de tumeurs solides où l'EGFR est rarement muté ? Dans certains d'entre eux, les récepteurs dont le gène est amplifié appartiennent à la même famille que l'EGFR - c'est le cas, par exemple, de HER-2 dans 15% des tumeurs mammaires. Pour Alain Chariot, que la protéine KIAA1199 soit nécessaire à ces « récepteurs apparentés » pour induire des signaux de survie cellulaire et d'invasion tumorale est hautement probable.

Par conséquent, annihiler l'action de KIAA1199 devrait se traduire par l'inhibition d'EGFR et des autres récepteurs de sa famille, les empêchant ainsi d'envoyer des signaux délétères. Se dessine donc une voie thérapeutique potentielle, en particulier pour se jouer de la résistance avérée des cellules cancéreuses aux traitements ciblés anti-EGFR.

Philippe LAMBERT

(1) Kateryna Shostak et al., NF- κ B-induced KIAA1199 promotes survival through EGFR signaling. *Nature communications* 15 : 5232 | DOI : 10.1038/ncomms6232 |



Alain Chariot
Maître de recherches F.R.S.-FNRS
GIGA, ULg
Alain.chariot@ulg.ac.be

Faites un don pour la vie

210-0079615-30

IBAN : BE15 2100 0796 1530 - BIC : GEBABEBB

communication « Soutien au Télévie »

19 avril 2015
Rallye

25 avril 2015
Soirée de clôture



www.televie.be

fnrs
LA LIBERTÉ DE CHERCHER