

LE JOURNAL

DE L'INSTITUT CURIE

COMPRENDRE POUR AGIR CONTRE LE CANCER

ACTUALITÉS

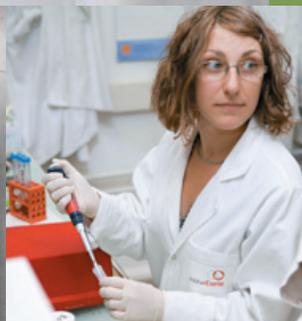
Une unité de soins dédiée aux 15-25 ans

ENTRE NOUS

Quand l'Institut Curie s'adresse aux jeunes

DOSSIER

Comprendre le cancer : de l'ADN au patient





COMPRENDRE

LE CANCER, DE L'ADN AU PATIENT

Pourquoi ai-je un cancer ? Répondre à cette question qui tourmente beaucoup de patients est l'un des enjeux de la recherche fondamentale. Identifier les facteurs qui déclenchent un cancer puis permettent son développement et sa dissémination, c'est en effet découvrir des cibles potentielles pour de nouveaux traitements. C'est aussi la perspective de proposer une prévention ou un dépistage plus précis donc plus efficaces.

Dossier réalisé par Émilie Gillet

« **D**octeur, pourquoi moi? » Cette question revient fréquemment dans la bouche des patients lors de l'annonce d'un cancer. Le Dr Philippe Solal-Céliney, spécialiste des cancers du sang à l'Institut de cancérologie de l'Ouest (Le Mans), en a même fait le titre de son livre¹. « *Les patients s'interrogent, et c'est bien normal. Ceux qui ont pris des risques en s'exposant, comme un fumeur à qui l'on annonce un cancer du poumon, culpabilisent énormément. Les autres sont en colère, ne comprennent pas comment ils ont un cancer alors qu'ils mangent sainement et font du sport, décrit-il. Pour les soignants, il est très difficile de répondre. Grâce à la recherche, nous connaissons de mieux en mieux les phénomènes de cancérisation, nous comprenons le "comment", mais pas toujours le "pourquoi".* »

Mieux comprendre le « comment », c'est tout l'enjeu de la recherche fondamentale dans la lutte contre les cancers : décrypter les mécanismes par lesquels une cellule devient cancéreuse, échappe au contrôle de l'organisme, se multiplie puis se dissémine.

Le cancer, une maladie du génome

On meurt de moins en moins du cancer car il est de mieux en mieux soigné, grâce à une prise en charge de plus en plus précoce. Par exemple, à l'Institut Curie, premier centre français dans la prise en charge des cancers du sein, des techniques de pointe sont utilisées depuis l'année 2000 pour diagnostiquer les lésions du sein dont la nature n'est pas connue, et proposer un traitement adapté à chaque patiente. Le cancer demeure toutefois une maladie fréquente dans une population vieillissante, d'autant que le dépistage, qui a pour objectif d'identifier les tumeurs avant tout signe clinique, s'est considérablement amélioré et que le risque de déclarer un cancer augmente avec l'âge. « *Certains de nos gènes, qui jouent un rôle ordinaire tout au long de notre vie, se dérèglent parfois* ■■■

(Suite p. 11)

1. *Cancer : pourquoi moi, Docteur?* du Dr Philippe Solal-Céliney, éd. Hachette Pratique, 216 p., 2010.

DEUX QUESTIONS À...



© G erardine Buhagiar-Labarthe/Institut Curie

MOUNIRA AMOR-GU ERET,
DIRECTRICE
DE L'UNIT E DE
RECHERCHE
CNRS-INSTITUT
CURIE STRESS
G ENOTOXIQUES
ET CANCER

« Avant de comprendre ce qui ne marche pas dans une cellule, il faut d'abord explorer son mécanisme normal. »

Comment s'effectue la recherche sur les mécanismes de cancérog nese ?

Une cellule, c'est comme un moteur de voiture, quand vous voulez comprendre ce qui ne marche pas, il faut d'abord explorer son mécanisme normal. Beaucoup de découvertes sur les phénomènes de cancérisation ont été rendues possibles par des travaux sur des organismes modèles, faciles à étudier au laboratoire. C'est grâce aux connaissances sur l'instabilité du génome des bactéries par exemple que l'on a découvert un tout nouveau mécanisme génétique impliqué dans certaines formes héréditaires de cancer du côlon. Depuis, un test génétique a été mis au point pour dépister ces malades et leur proposer une prise en charge adaptée.

La recherche fondamentale joue donc un rôle important ?

Oui, c'est indéniable ! Il ne faut pas contraindre les chercheurs avec des obligations de résultats. On ne trouve pas toujours ce que l'on cherche mais parfois des choses bien plus intéressantes. En cela, l'Institut Curie est reconnu dans le monde entier pour la qualité de sa recherche fondamentale.

⬆ Les progrès de la recherche fondamentale ont notamment permis de découvrir des mécanismes génétiques impliqués dans des cancers, car le cancer est avant tout une maladie de notre génome.

De l'ADN au patient

Étudier pourquoi l'ADN est touché, comment une cellule devient cancéreuse ou encore pourquoi elle échappe au contrôle de l'organisme... voilà quelques enjeux de la recherche fondamentale en cancérologie. Car, derrière ces travaux, il y a l'espoir de mieux soigner les patients voire, parfois, de prendre en charge leur famille.

⊕ L'ADN

Certains gènes, qui jouent un rôle ordinaire tout au long de notre vie, peuvent muter. Une vingtaine de gènes sont connus dont le dérèglement suffit à lui seul à provoquer un cancer.

⊕ L'ENVIRONNEMENT DE LA CELLULE

De nombreux phénomènes surviennent au cours d'un cancer. Cibler l'un d'entre eux peut permettre de bloquer le processus empêchant la croissance de nouveaux vaisseaux sanguins pour affamer la tumeur. [Lire l'encadré « Grâce à vous » \(p. 12\)](#)

- IMMUNOLOGIE
- MÉCANISMES MOLÉCULAIRES
- IMAGERIE CELLULAIRE ET TISSULAIRE

- PHARMACOCHEMIE

⊕ LES TRAITEMENTS

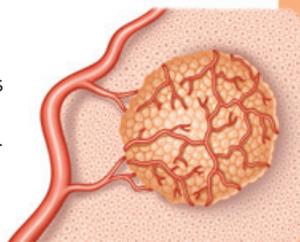
La recherche fondamentale ouvre la voie à l'amélioration des traitements. L'étude d'un gène a permis ainsi de mieux soigner les patients atteints de cancer colorectal, car l'efficacité des traitements pourrait être estimée à l'avance.

EN ORANGE, sont signalés 8 axes de recherche fondamentale de l'Institut Curie. Le 9^e axe, plus transversal, étant la bio-informatique et la biologie des systèmes.

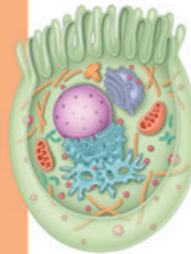
- GÉNÉTIQUE HUMAINE ET ONCOGÈNE



- ÉPIGÉNÉTIQUE ET GÉNOTOXICOLOGIE



- BIOLOGIE CELLULAIRE ET BIOLOGIE DU DÉVELOPPEMENT
- PHYSICOCHIMIE DU VIVANT



⊕ LA CELLULE

Comprendre ce qui se passe à l'échelle de la cellule ouvre des pistes pour agir contre les cancers. Si une mutation génétique entraîne la fabrication d'une protéine qui facilite la prolifération des cellules cancéreuses, les chercheurs peuvent imaginer comment la bloquer.

⊕ L'ORGANE

L'étude des tissus et organes se révèle tout aussi essentielle. Pour comprendre, par exemple, la formation des métastases dans le cancer colorectal, où les tumeurs malignes ont tendance à envahir les tissus voisins, ou encore l'infiltration d'une tumeur du sein dans le tissu mammaire. [Lire l'encadré « Grâce à vous » \(p. 14\)](#)



⊕ LE PATIENT ET SA FAMILLE

Pourquoi certains cancers récidivent-ils ? Pourquoi certains cancers sont-ils héréditaires ?... Les récents progrès de la science permettent par exemple aux femmes, dans des familles à risque de cancer du sein et/ou de l'ovaire, d'être mieux surveillées.



(Suite de la p. 9)

■■■ avec le temps et entraînent des cancers », explique le D^r Solal-Céliney. Ces dérèglements, d'habitude réprimés par l'organisme, finissent par échapper à son contrôle. Soudain, une **mutation génétique** conduit à la multiplication anarchique d'une cellule. Cette mutation peut avoir été provoquée par des éléments extérieurs. Le soleil, le tabac, l'alcool, certains virus ou produits toxiques, pour ne citer qu'eux, augmentent de façon évidente le risque global de mutations. On peut d'ailleurs miser sur la prévention en s'exposant moins à ces facteurs de risque.

« On a longtemps considéré le cancer comme une maladie ayant une cause extérieure, raconte le P^r Fabien Calvo, directeur de l'Institut du cancer de l'Aviesan (Alliance nationale pour les sciences de la vie et de la santé) et directeur général adjoint de l'INCa. Les recherches se sont d'abord intéressées aux substances toxiques puis aux virus qui entraînent des cancers : par exemple, le papillomavirus humain pour le cancer de l'utérus ou les virus des hépatites B et C pour le cancer du foie. En élaborant des vaccins qui permettent à notre système immunitaire de combattre ces virus, une prévention a pu être mise en place. » Les progrès de la recherche ont aussi permis, de façon indirecte, de découvrir des mécanismes génétiques impliqués ■■■



➔ L'étude de l'échelle moléculaire ou cellulaire est devenue un véritable moyen d'agir contre le cancer.

© Christophe Harguies/Institut Curie

LES CHIFFRES DU CANCER

De plus en plus fréquent et de mieux en mieux guéri

L'année dernière en France, 355 000 nouveaux cas de cancer ont été diagnostiqués. Un chiffre qui a plus que doublé depuis 1980, en grande partie à cause de l'accroissement mais aussi du vieillissement de la population. L'âge reste en effet le principal facteur de risque des cancers. Mais, sur la même période, la mortalité par cancer n'a augmenté que de 15 %¹. Un tel écart s'explique notamment par les progrès considérables de la médecine. On guérit de mieux en mieux les cancers, et 65 % des Français le savent, d'après le Baromètre cancer réalisé en juin 2013 par Viaoice, pour l'Institut Curie. On les dépiste aussi de plus en plus en tôt, ce qui permet un meilleur pronostic. Restent cependant les cancers du poumon chez la femme et les mélanomes chez l'homme, dont l'augmentation conjointe de l'incidence et de la mortalité est très préoccupante.

1. Rapport InVS, Francim, Hôpitaux de Lyon et Inca, juillet 2013.

VÉRONIQUE S., 52 ANS, LORS DE LA CONSULTATION D'ANNONCE DE SON CANCER

« Jusque-là, je n'ai jamais été malade et je ne comprends pas, docteur. J'ai toujours mené une vie très saine, sportive, pas de tabac, une nourriture aussi naturelle que possible. »

Citation extraite de l'ouvrage *Cancer : pourquoi moi, Docteur ?*, du D^r Philippe Solal-Céliney paru chez Hachette Pratique (216 p., 2010).

MUTATION GÉNÉTIQUE :

modification de notre ADN qui, lorsqu'elle conduit à la multiplication anarchique d'une cellule, peut être responsable d'un cancer.

■ ■ ■ dans des cancers, « car le cancer est avant tout une maladie de notre génome, c'est-à-dire notre ADN », reprend le P^r Calvo.

La cellule, malade de son ADN

Comprendre ce qui se passe, à l'échelle moléculaire ou cellulaire, constitue parfois déjà un moyen d'agir contre le cancer. « À la fin des années 1970, on a découvert une modification génétique commune à certains cancers rares du sang, appelés leucémies myéloïdes chroniques. Avec un simple microscope, on a observé chez tous les malades le déplacement d'un morceau de **chromosome** ailleurs qu'à son emplacement habituel. Les gènes concernés par cette "translocation" ont ensuite été identifiés. Quelques années plus tard, la biologie moléculaire a montré que cette modification conduisait à la fabrication d'une nouvelle protéine, responsable à elle seule de la prolifération des cellules leucémiques. Au début des années 2000 enfin, un médicament a été mis au point bloquant cette protéine. Ce nouveau traitement a permis des progrès considérables dans la prise en charge des malades », relate le P^r Calvo. Ce médicament est l'un des premiers d'un groupe de nouvelles thérapies basées sur une profonde compréhension de la biologie moléculaire du cancer, les thérapies dites ciblées.

Aujourd'hui, on connaît une vingtaine de gènes dont le dérèglement suffit à lui seul à provoquer un cancer. « Malheureusement il ne suffit pas toujours de les cibler directement pour soigner les malades. Souvent, c'est beaucoup plus complexe que cela », regrette le P^r Calvo. Cette

« La complexité des dérèglements génétiques à l'origine de cancers rend indispensable la recherche fondamentale. »

P^r FABIEN CALVO, DIRECTEUR DE L'INSTITUT DU CANCER DE L'AVIESAN

CHROMOSOME : un chromosome est un élément microscopique constitué d'une pelote de molécules d'ADN et de protéines. Situé dans le noyau de la cellule, il prend la forme d'un bâtonnet lorsqu'il est condensé.

GRÂCE
À VOUS

Financement d'un programme de recherche innovant sur le dialogue tumeur-organisme

Un cancer, ce n'est pas seulement une boule de cellules qui se développent de façon anarchique. C'est aussi tout un écosystème que la tumeur détourne à son avantage. Elle est en effet capable de faire croître des nouveaux vaisseaux sanguins pour subvenir à ses besoins en oxygène et en nutriments, de détourner les cellules immunitaires pour mieux se développer mais aussi d'utiliser les fibroblastes (les cellules qui forment une sorte de charpente dans tous nos tissus) pour mieux se disséminer dans l'organisme. « Ce sont tous ces mécanismes que nous souhaitons mieux comprendre », explique Fatima Mechta-Grigoriou, chef d'équipe dans l'unité Génétique et biologie des cancers (Institut Curie / Inserm). Avec le D^r Vassili Soumelis, médecin en immunologie clinique et chef d'une équipe de recherche, elle coordonne à l'Institut Curie 12 équipes de recherche et 4 services de l'hôpital qui travaillent ensemble à décrypter le micro-environnement de la tumeur, dans le 19^e programme incitatif et coopératif (PIC) financé grâce aux donateurs de l'Institut. À partir d'échantillons de cancers du sein et de l'ovaire provenant de patientes de l'Institut Curie, « nous voulons identifier les molécules qui participent au dialogue entre cellules cancéreuses et cellules saines environnantes. Ce dialogue varie d'une patiente à l'autre, mais aussi dans le temps, détaille Fatima Mechta-Grigoriou. On sait que certaines de ces molécules participent notamment aux phénomènes de résistance aux traitements, c'est donc très important d'un point de vue thérapeutique. »

complexité rend indispensable la recherche fondamentale, qui scrute l'infiniment petit pour comprendre comment se forment les cancers. En France, cette expertise est développée en particulier dans les centres de recherche du CNRS et de l'Inserm incluant l'Institut Curie (voir encadrés Grâce à vous) qui, bien souvent, travaillent main dans la main.

Cibler dépistage et traitements

Nous connaissons tous des familles frappées par un même type de cancer. Il arrive en effet que les mutations génétiques à l'origine d'un cancer soient héréditaires. Les progrès de la génétique ont permis d'en comprendre les mécanismes sous-jacents. Au début des années 1990, la découverte de mutations héréditaires augmentant fortement le risque de cancer du sein et/ou de l'ovaire a ainsi entraîné une surveillance plus intense des familles concernées. Elles consultent désormais des spécialistes de



© Christophe Hargoues/Institut Curie

■ ■ ■ l'oncogénétique, la science des cancers héréditaires. « *C'est grâce à notre meilleure connaissance de la génétique des bactéries par exemple que l'on a découvert un mécanisme impliqué dans certaines formes héréditaires de cancer du côlon* », précise Mounira Amor-Guérêt, directrice d'unité de recherche CNRS à l'Institut Curie.

L'étude des mécanismes génétiques en jeu

permet aussi d'individualiser les traitements. Il est par exemple devenu possible de prédire la réponse à certains traitements dans le cancer colorectal : « *On sait depuis 2008 que les malades présentant des mutations sur le gène K-Ras ne tirent aucun bénéfice de certaines thérapies ciblées. Dépister ces mutations permet donc de ne proposer ces médicaments qu'aux patients chez qui cela a un intérêt* », ■ ■ ■

ⓘ Fatima Mechta-Grigoriou et le Dr Vassili Soumelis coordonnent, à l'Institut Curie, 12 équipes de recherche et 4 services de l'hôpital qui travaillent à décrypter le micro-environnement de la tumeur.

GÉNÉROSITÉ

Un patient s'engage pour Curie

Soigné depuis 2010 à l'Institut Curie, Richard Magaldi-Trichet a choisi de faire de son cancer une force et une occasion de s'engager. « *J'ai décidé de collecter des fonds pour financer les actions de l'Institut Curie. Grâce à mon association Théâtre contre le cancer, j'organise des lectures théâtralisées de mes textes, nouvelles et pièces de théâtre* », explique-t-il sur sa page de collecte internet. La mairie du 13^e arrondissement de Paris a mis gratuitement à disposition une salle de 180 places pour deux soirées de représentation en octobre. Richard s'est également fait l'ambassadeur de la première Marche des Lumières en France, une marche nocturne organisée par l'Institut Curie le 23 novembre 2013 au Champ-de-Mars (Paris). Il est encore possible de faire un don sur la page de collecte : <http://marchedeslumieres.alvarum.net/richardmagaldi-trichet>.

➔ www.marchedeslumieres.com



© Émilie Treutliard/Institut Curie



➔ Le travail commun de Philippe Chavrier et Anne Vincent-Salomon : trouver un moyen de savoir si la tumeur du sein devient infiltrante ou non.

© Christophe Hargoues/Institut Curie

■■■ explique le Pr Pierre Fumoleau, vice-président d'UniCancer, en charge de la recherche clinique. Et d'éviter ainsi de faire subir un traitement parfois lourd aux patients. Cette tendance vers une prescription raisonnée s'appelle la désescalade thérapeutique, un progrès récent que l'on doit à la meilleure connaissance des mécanismes fins du cancer. Elle permet aussi une rationalisation des dépenses de santé publique. « *Utiliser le bon médicament, chez le bon malade et au bon moment, tel doit être notre but* », résume le Pr Fumoleau.

Une cascade d'événements

De nombreux phénomènes surviennent au cours du développement d'un cancer. Cibler un seul d'entre eux suffit rarement à guérir le malade. « *Pour se développer, la tumeur a besoin de nutriments et d'oxygène et, pour cela, elle sécrète des molécules qui vont favoriser la croissance de nouveaux vaisseaux sanguins* », décrit le Pr Fumoleau. Comprendre comment

GRÂCE À VOUS

Des recherches sur la dissémination du cancer

Dans le sein, la tumeur se développe le plus souvent à l'intérieur d'un canal galactophore (où passe le lait). On parle alors de tumeur canalaire *in situ*. Puis elle traverse la paroi du canal et s'infiltré dans le tissu mammaire : c'est le stade de la tumeur infiltrante. Les dangers vont croissant car elle accède alors aux vaisseaux sanguins et lymphatiques lui permettant de se disséminer dans le reste du corps. Comprendre ces mécanismes d'infiltration, c'est l'objectif du 21^e programme incitatif et coopératif, financé grâce à la générosité des donateurs de l'Institut Curie, et dirigé par Philippe Chavrier, de l'unité de recherche Compartimentation et dynamique cellulaires (Institut Curie / CNRS), et Anne Vincent-Salomon, médecin pathologiste et chercheuse dans l'unité Génétique et biologie des cancers (Institut Curie / Inserm). Ils ont sélectionné 600 échantillons de tumeurs du sein, choisies pour leur diversité, puis ont mis au point une technique permettant d'analyser ces échantillons : « *À l'aide d'une aiguille, nous prélevons plusieurs "carottes" sur chaque tumeur, en prenant soin de choisir des sites représentatifs de l'infiltration. Ensuite, nous repérons quelles protéines sont présentes à quel endroit de la tumeur ou de la cellule, et en relation avec quelles autres protéines* », explique Philippe Chavrier. Ces travaux devraient notamment permettre d'identifier des biomarqueurs, ces molécules grâce auxquelles on peut savoir si la tumeur est en train de devenir infiltrante ou non, et dans un second temps, de mettre au point des médicaments capables de bloquer ces mécanismes d'infiltration.

■ ■ ■ se forment ces nouveaux vaisseaux a permis de mettre au point, à la fin des années 1990, des traitements (dits **antiangiogéniques**) empêchant leur croissance pour affamer et « étouffer » la tumeur. Les chercheurs s'attellent aujourd'hui à identifier les caractéristiques biologiques qui permettront, bientôt peut-être, de déterminer quels patients répondent le mieux à ces traitements.

Autre point d'attaque : le système immunitaire. Chaque jour, certaines de nos cellules subissent des dérèglements. Heureusement, notre système immunitaire est là pour veiller et les éliminer. Mais, avec l'âge, il arrive qu'il se fasse déborder, que la tumeur le réduise au silence, voire le détourne et s'en serve pour mieux se développer. L'identification des mécanismes par lesquels les cellules cancéreuses agissent sur leur environnement est une thématique de recherche en plein développement. Et les questions sont multiples. Le Pr Fumoleau précise : « *La cascade d'événements qui survient au cours d'un cancer est très différente d'un patient à l'autre. Bien souvent, les tumeurs évoluent, changent de caractéristiques moléculaires. Cela nous oblige à réévaluer notre approche thérapeutique.* »

Soigner, et après ?

Quand la tumeur a disparu, les médecins préfèrent parler de rémission plutôt que de guérison. Car il arrive parfois, des années voire des dizaines d'années plus tard, qu'elle resurgisse. « *On ne sait pas toujours expliquer ces récurrences. Est-ce parce que des cellules cancéreuses ont perduré, malgré le traitement, et sont comme entrées en sommeil pendant des années ? Ou bien les défenses naturelles de l'individu lui-même sont parvenues à les maintenir silencieuses un certain temps ? Ce que l'on veut savoir, c'est pourquoi soudainement cet équilibre est rompu,* explique le Pr Calvo, *afin de prévenir ces récurrences.* » Si une meilleure compréhension des phénomènes de cancérisation a permis ces dernières années l'essor de traitements de plus en plus ciblés, l'objectif est que ces progrès servent aussi à mettre en place des programmes de prévention et de dépistage eux aussi plus ciblés. ■

ANTIANGIOGÉNIQUES : se dit d'un traitement destiné à bloquer la croissance des vaisseaux sanguins, afin d'empêcher le développement de la tumeur.



Pour préserver l'anonymat du donateur, sa photo a été changée.

TÉMOIGNAGE

Un pot de départ à la retraite pour vaincre le cancer

J.-P. (Nord)

« J'ai été atteint il y a cinq ans d'une tumeur cancéreuse de la langue, heureusement traitée à temps et considérée aujourd'hui comme guérie. Cette période a été délicate tant au plan familial que professionnel et, depuis, je soutiens régulièrement la recherche au travers de dons faits à l'Institut Curie. Je suis jeune retraité et, comme il est de tradition dans les entreprises, un pot a été organisé pour mon départ en retraite, au

cours duquel mes collègues m'ont remis une enveloppe. J'ai précisé sur l'invitation à ce pot que la moitié de la somme recueillie irait à la recherche en vue de vaincre le cancer. De nombreuses personnes m'ont fait part de leur intérêt et m'ont encouragé dans cette initiative. J'ai été moi-même surpris par l'importance des dons et suis particulièrement fier d'avoir finalement remis 1 200 euros à l'Institut Curie. »