



RECHERCHE

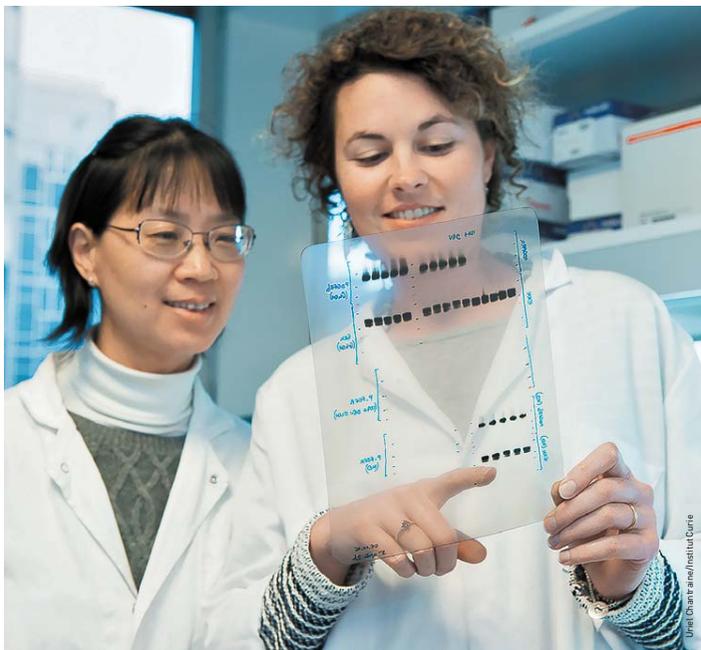
Cancer : quand la cellule s'emballe

À l'origine d'un cancer, l'accumulation d'erreurs génétiques et le dérèglement de grandes fonctions cellulaires : les cellules échappent alors aux mécanismes de contrôle mis en place normalement par l'organisme. Identifier les différentes étapes de ce dérèglement, c'est se donner les moyens d'agir de façon plus ciblée et donc plus efficace contre le cancer.

Par Émilie Gillet



Christophe Hargouet/Institut Curie



doivent acquérir d'autres anomalies génétiques concernant leur survie ou leur capacité à ignorer des signaux de régulation issus de leur environnement. Cinq à dix événements génétiques différents sont généralement nécessaires pour donner naissance à un cancer. » D'un patient à l'autre, d'une tumeur à l'autre, ces événements ne sont pas les mêmes. Les identifier, comprendre leur rôle est très important si l'on veut traiter la maladie efficacement.

LA CELLULE ACCUMULE LES ANOMALIES GÉNÉTIQUES

Dans notre organisme, les cellules sont en perpétuel renouvellement : « À chaque division, la cellule copie l'intégralité de son ADN (cette longue molécule porteuse de l'information génétique, présente dans nos cellules) et des erreurs surviennent, explique le Dr Anne Vincent-Salomon, anatomopathologiste et chercheuse spécialisée en génétique des cancers à l'Institut Curie. Heureusement, il existe des mécanismes de réparation de l'ADN. Mais, avec l'âge, ils sont moins efficaces et ils peuvent eux-mêmes être victimes d'anomalies génétiques. Par ailleurs, certains agents, comme le tabac, l'alcool ou les UV, augmentent le risque d'erreurs. » Dans près de la moitié des cancers, on retrouve, par exemple, une mutation du gène p53 : il code (c'est-à-dire qu'il permet de créer) une protéine surnommée « gardienne du génome », car elle maintient l'intégrité de celui-ci ou provoque la mort de la cellule lorsqu'il est trop endommagé. « Il existe un très grand nombre d'anomalies génétiques possibles, précise le Dr Vincent-Salomon. Mais aujourd'hui on ne comprend pas toujours pourquoi tel

Le cancer est une maladie de la cellule. C'est Theodor Boveri qui, le premier, en 1902, émet cette hypothèse. Selon lui, une tumeur dérive d'une seule cellule qui se divise de manière incontrôlée. Une théorie rejetée par ses pairs mais par la suite confirmée par de très nombreuses découvertes. Aujourd'hui le consensus est établi, comme le résume Alain Puisieux, directeur du Centre de recherche en cancérologie de Lyon (CRCL) : « La dérégulation d'une seule cellule est à l'origine d'un cancer. Il s'agit le plus souvent d'une mutation sur un gène qui contrôle sa division. La cellule se multiplie alors de façon incontrôlée. Mais, pour conduire au développement d'une tumeur, les nouvelles cellules



contexte, telle accumulation de mutations va conduire ou non à un cancer. » Dans certains cas, les anomalies sont tellement caractéristiques d'une tumeur que leur détection signe, à elle seule, le diagnostic. Ainsi, « chez l'enfant, 95 % des cancers des os ou des tissus mous de type tumeur d'Ewing sont dus à une translocation (échange de portions d'ADN), le plus souvent entre les chromosomes 11 et 22. Le diagnostic de ces cancers est confirmé par la recherche de cette altération, découverte par les chercheurs de l'Institut Curie », explique-t-elle. L'analyse des mutations génétiques d'une tumeur peut donner des indications diagnostiques aux médecins et permettre de préciser le pronostic, comme, par exemple, l'existence de mutations du gène POLE dans les cancers de l'endomètre. Elle est également utile pour prendre des décisions thérapeutiques : la plupart des thérapies ciblées mises au point récemment ne sont administrées que si la tumeur présente certaines caractéristiques génétiques (lire ci-après).

UNE CELLULE DEVENUE SOURDE AUX SIGNAUX EXTÉRIEURS

Les mutations génétiques à l'origine d'un cancer portent parfois sur des récepteurs présents à la surface des cellules, ce qui perturbe les voies de signalisation. « La cellule devient en quelque sorte autosuffisante. Elle se multiplie sans en avoir reçu l'ordre ou bien parce qu'elle ne perçoit plus l'ordre de mourir », résume le Dr Jacques Robert, spécialiste de la signalisation cellulaire à l'université de Bordeaux. La découverte de certains de ces mécanismes a permis la mise au point récente de thérapies ciblées. C'est le cas dans les cancers du poumon : « 15 % à 20 % de ces cancers ont une mutation sur le gène du récepteur EGFR, de sorte que les cellules n'ont plus besoin du signal correspondant pour se multiplier. La recherche scientifique a mis au point plusieurs molécules qui bloquent spécifiquement ce récepteur muté et freinent donc la prolifération cellulaire », détaille le Dr Robert. Aujourd'hui

en France, la recherche des mutations sur le gène EGFR est systématique pour tous les cancers du poumon et permet un traitement par thérapie ciblée. Des traitements contre l'EGFR existent aussi pour les cancers colorectaux. Il existe ainsi 47 thérapies ciblées dans 19 types de cancer et un grand nombre sont encore en essai clinique. Toutefois, de nombreuses formes de cancer ne bénéficient pas encore de thérapies ciblées, qui, le plus souvent, visent les situations avancées (cancers métastatiques). Autre mécanisme cellulaire impliqué : la dédifférenciation. « Au sein d'une tumeur, certaines cellules perdent temporairement leur caractéristique tissulaire. Elles ne sont plus des cellules de la muqueuse pulmonaire, par exemple, ou du pancréas. Elles acquièrent alors des caractéristiques propres aux cellules souches, à savoir une survie et un pouvoir de prolifération très puissants, ainsi que des capacités de mobilité anormales leur permettant de former des métastases, notamment », indique Alain Puisieux.

**15 %
à 20 %**

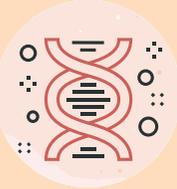
DES CANCERS DU POUMON présentent une mutation du récepteur EGFR. Des thérapies ciblées existent aujourd'hui pour les patients porteurs de cette pathologie

Les dernières générations de microscope permettent d'observer la cellule dans des situations très proches des tissus.



Comprendre les cellules pour mieux soigner le cancer

Combattre le cancer nécessite une connaissance très fine du fonctionnement de la plus petite unité vivante connue : la cellule. Les recherches se poursuivent aujourd'hui pour identifier de nouvelles altérations génétiques, caractéristiques de la tumeur, et proposer ainsi des traitements ciblés. Zoom sur les principaux défis à relever.



Identifier des mutations génétiques au cœur du noyau de la cellule

Objectifs :

- > mieux diagnostiquer les cancers
- > découvrir de nouvelles cibles thérapeutiques



Repérer à la surface de la cellule des récepteurs perturbés qui régulent la prolifération et la survie des cellules

Objectif :

- > rétablir les signaux auxquels la cellule cancéreuse est devenue sourde

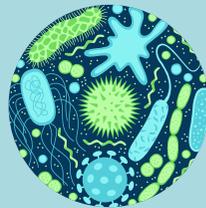


Étudier les interactions entre le système immunitaire et la cellule

Objectif :

- > lever les freins au bon fonctionnement du système immunitaire

Court-circuiter l'« alimentation » de la cellule



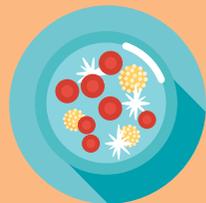
Objectifs :

- > bloquer la formation de nouveaux vaisseaux sanguins qui alimentent la tumeur en oxygène et nutriments
- > empêcher la tumeur de recruter et d'utiliser des cellules saines pour assurer son développement

Comprendre les mécanismes de migration cellulaire

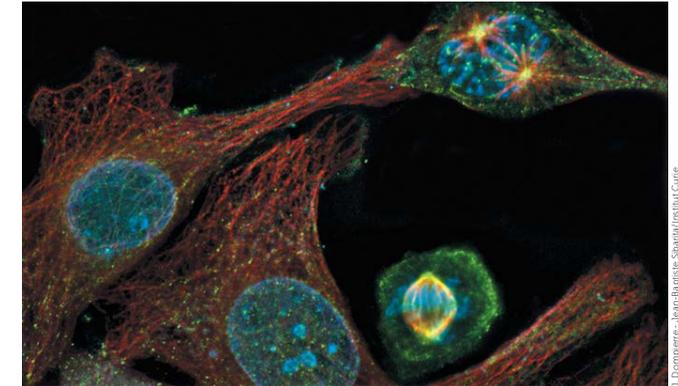
Objectif :

- > bloquer la migration des cellules cancéreuses et l'envahissement d'autres tissus



« J'ai été traitée par immunothérapie dans le cadre d'un essai clinique. Cela a permis de réduire de 24 % la taille de ma tumeur au poumon. Du coup, le chirurgien n'a pas la suite retiré qu'un lobe, et non le poumon en entier. J'ai eu beaucoup de chance ! »

Jahina, 61 ans,
prise en charge
à l'Institut Curie en 2018



Cellules en division.



En résumé, comme l'explique le D^r Robert, « la cellule cancéreuse peut être vue comme une "cellule égoïste" qui prolifère pour elle-même, en ne tenant plus du tout compte de son environnement et des signaux qui lui sont envoyés. »

UNE CELLULE INFLUENTE

Si la cellule cancéreuse devient sourde à son environnement, elle n'en est pas moins capable de le détourner à son avantage ! « À peine la tumeur mesure-t-elle 1 mm de diamètre qu'elle recrute autour d'elle des cellules qui vont stimuler la croissance de nouveaux vaisseaux sanguins, indispensables pour l'alimenter en nutriments et en oxygène », explique Alain Puisieux. La découverte de ce phénomène a permis la mise au point, il y a une dizaine d'années, de médicaments dits anti-angiogéniques. Ils sont notamment utilisés dans le traitement de certains cancers du sein, du poumon ou de l'ovaire.

En grossissant, la tumeur devient une structure organisée et complexe qui renferme une grande diversité de cellules cancéreuses et utilise des cellules saines pour mieux se développer et se disséminer. Parmi elles, les fibroblastes : ces cellules de soutien forment la trame de tous les tissus. Ils peuvent être activés par des signaux émis par les cellules

tumorales. On les appelle alors des fibroblastes associés au cancer (CAF) : ces CAF constituent la population de cellules la plus abondante présente au cœur d'une tumeur ! « Les CAF participent à créer un environnement propice au développement du cancer, explique Fatima Mechta-Grigoriou, chercheuse à l'Institut Curie. Il existe différents types de CAF en fonction des signaux que les cellules cancéreuses ont activé chez eux. » Une diversité étudiée actuellement pour tenter de mieux la comprendre et d'identifier des cibles thérapeutiques (lire encadré).

Autre mécanisme important dans le développement d'une tumeur : sa capacité à échapper au système immunitaire chargé de détecter les cellules anormales et de les supprimer. Or « les CAF entraînent une cascade de réactions au niveau des cellules du système immunitaire créant un environnement immunosuppresseur, c'est-à-dire rendant le système immunitaire déficient », détaille Fatima Mechta-Grigoriou. L'analyse des interactions entre cellules tumorales et cellules avoisinantes a d'ores et déjà permis de mettre au point plusieurs stratégies d'immunothérapie. Objectif : lever les freins créés par la tumeur pour empêcher le système immunitaire de l'attaquer. Actuellement, quatre immunothérapies spécifiques sont utilisées dans 4 types de cancers (mélanome, cancer du poumon « non à



GRÂCE
À VOUS

Comprendre comment la cellule tumorale détourne son environnement

Financés grâce à la générosité publique, les programmes PIC3I de l'Institut Curie ont pour objectif de favoriser les échanges entre médecins et chercheurs. L'un d'entre eux s'intéresse plus particulièrement au micro-environnement des tumeurs et, notamment, à la capacité des cellules cancéreuses à recruter des cellules saines de type fibroblastes (les CAF, pour cancer-associated fibroblasts) pour mieux se développer. Une équipe Inserm-Institut Curie dirigée par Fatima Mechta-Grigoriou vient ainsi de révéler l'existence de plusieurs familles de CAF qui ne réagissent pas de la même façon aux signaux émis par les cellules tumorales. « Nous voulons comprendre pourquoi et comment les CAF utilisent leurs propriétés physiques et biologiques pour interagir avec les cellules tumorales », déclare Fatima Mechta-Grigoriou, coordinatrice de ce programme.



ENTRETIEN
CROISÉ

Étudier les cellules une par une



LEÏLA PÉRIÉ, CHEF DE L'ÉQUIPE DE RECHERCHE « APPROCHES QUANTITATIVES EN IMMUNO-HÉMATOLOGIE » (CNRS-INSTITUT CURIE), ET CÉLINE VALLOT, CHEF DE L'ÉQUIPE DE RECHERCHE « DYNAMIQUE DE LA PLASTICITÉ ÉPIGÉNÉTIQUE DANS LE CANCER » (CNRS-INSTITUT CURIE)

Pourquoi est-il intéressant d'étudier individuellement les cellules cancéreuses ?

L. P. : Les tumeurs cancéreuses sont très hétérogènes : elles sont constituées de cellules avec des caractéristiques différentes. Lorsque l'on étudie une tumeur dans sa globalité, on risque de ne voir que des caractéristiques moyennes, partagées par la grande majorité des cellules, et de rater des profils génétiques rares mais qui peuvent avoir une influence importante sur la maladie.
C. V. : Nous souhaitons développer des outils permettant d'étudier facilement une grande quantité de cellules, une par une, et d'établir précisément le profil génétique et moléculaire de chacune. Cela permettra d'avoir une bien meilleure vision de l'hétérogénéité d'une tumeur. Pour les chercheurs, c'est un véritable changement conceptuel !

Concrètement, comment allez-vous faire ?

C. V. : Nous sommes capables techniquement d'isoler des cellules dans un échantillon, puis de les analyser pour déterminer, par exemple, la séquence complète de l'ADN de chacune, et donc ses mutations génétiques particulières ou son ARN (molécule de transmission de l'information génétique).
L. P. : Cela permet d'obtenir beaucoup d'informations, sans critère

préalable, et de les partager ensuite entre chercheurs pour les analyser, chacun à notre façon. Ces analyses sur « cellule unique » seront utiles pour prédire, par exemple, la réponse à un traitement donné, ou suivre l'évolution de la maladie et anticiper l'apparition de résistances, en analysant entre autres les cellules tumorales circulantes* (voir JIC # 113).

L'Institut Curie est en train de mettre sur pied la première plateforme française d'analyse sur cellules uniques dédiée au cancer, pouvez-vous nous en dire plus ?

L. P. : Actuellement, chaque type d'analyse sur cellule unique est destructrice : si l'on séquence l'ADN, on ne peut plus ensuite analyser l'ARN. Notre objectif est de développer des techniques permettant de réaliser des analyses combinées et de localiser chaque cellule, c'est-à-dire de savoir où elle était dans la tumeur lors du prélèvement. Pour cela, nous travaillons sur une sorte d'étiquetage individuel de chaque cellule pour assurer sa traçabilité. Cela représentera un formidable gain de temps, mais aussi d'argent, pour les équipes de recherche !

*Cellules tumorales circulantes : cellules cancéreuses détachées de la tumeur principale et que l'on peut recueillir et isoler lors d'une simple prise de sang.



GRÂCE
À VOUS

La plateforme Single Cell

Créée en juin 2018, la plateforme Single Cell représente un coût de 2,2 millions d'euros, impossible à envisager sans le soutien des donateurs. Elle est l'une des priorités de la campagne MC21. L'Institut veut ainsi se donner les moyens de révolutionner la prise en charge des cancers au XXI^e siècle en prenant part à l'avènement de cette médecine de précision cellulaire. En plus de la plateforme d'analyse de cellule unique, l'Institut Curie a choisi d'investir dans le recrutement de chercheurs, le développement des capacités d'analyse en bio-informatique et la modélisation mathématique.

petites cellules », cancer du rein et leucémie aiguë lymphoblastique). De nombreux essais cliniques sont en cours pour d'autres cancers.

Ces dernières années, les recherches ont permis de mettre au jour de très nombreux événements cellulaires impliqués dans le processus de cancérisation. Cela a conduit au développement des thérapies ciblées et de l'immunothérapie, véritables révolutions thérapeutiques dans la prise en charge des cancers. Il n'est donc plus question de voir la tumeur comme une masse de cellules indistinctes. De plus en plus de recherches s'intéressent désormais à l'hétérogénéité et à la complexité des cellules cancéreuses, ainsi qu'aux relations qu'elles entretiennent avec leur environnement. La cellule, comme unité de base du vivant, reste plus que jamais au cœur des travaux des chercheurs. L'Institut Curie a fait de l'analyse de la cellule unique une de ses priorités (lire ci-contre) : ainsi, demain, les médecins et les chercheurs pourront regarder chaque cellule individuellement et proposer aux patients atteints de cancer une médecine de précision cellulaire.

ENTRE NOUS TÉMOIGNAGE



VOTRE FONDATION

La continuité de la recherche et des soins dans un même lieu – l'Institut Curie – stimule l'innovation, favorise les échanges et les découvertes. Fondation privée reconnue d'utilité publique, l'Institut Curie est habilité à recevoir les dons et legs du public. Notre volonté de progresser est encouragée par le soutien et la générosité de nos donateurs, testateurs et partenaires, que je remercie chaleureusement.

P^r Thierry Philip,
président du directoire de l'Institut Curie

Transmettre mon assurance-vie pour donner du sens à mon épargne

FRANÇOISE M., LE HAVRE



Pour préserver l'anonymat de la donatrice, sa photo et son nom ont été modifiés.

« Soutenir la recherche contre le cancer est très important. J'ai perdu ma jeune nièce et mon frère d'un cancer, il y a de cela quelques années. Ce fut une épreuve très difficile pour toute la famille. C'est à ce moment-là que j'ai pris conscience du fléau que représente le cancer. Cette mala-

die touche des enfants, des hommes et des femmes de tous âges. Je voulais agir, faire quelque chose pour aider ceux qui luttent au quotidien contre cette terrible affection. Je me sentais utile en faisant un don chaque année, mais je voulais faire plus, en mémoire de ma nièce et de mon frère.

J'ai appris que mon épargne, plus particulièrement mon assurance-vie, pouvait être transmise à l'Institut Curie après mon décès. L'Institut étant une fondation reconnue d'utilité publique, aucun impôt ne sera prélevé lors de sa transmission. En mentionnant l'Institut Curie en tant que bénéficiaire de mon contrat d'assurance-vie, je transmettrai très simplement mon épargne à l'Institut. Cette nouvelle possibilité de soutien est la solution parfaite pour aller plus loin dans mon engagement. De mon vivant je peux disposer librement de mon épargne, et, après mon décès, mon capital reviendra à l'Institut Curie. Un petit geste pour moi, un grand geste pour la recherche et la lutte contre le cancer ! »

VOTRE CONTACT

Catherine Ricatte se tient à votre disposition pour toute question sur les donations, legs et assurances-vie consentis à l'Institut Curie.

Tél. : 0156245534
E-mail : catherine.ricatte@curie.fr