

L'ULB avance dans la compréhension du cancer

ONCOLOGIE L'équipe du laboratoire du Pr Cédric Blanpain (ULB/Erasmus) a défini pour la première fois les différents états de transition cellulaires survenant au cours de la progression du cancer et identifié les sous-populations de cellules tumorales responsables des métastases dans le carcinome épidermoïde de la peau, et deux cancers du sein. Une belle avancée en matière de compréhension du cancer et une ouverture vers la mise au point de nouveaux traitements.

Gâce à cette nouvelle étude publiée dans la prestigieuse revue *Nature* et menée en partenariat avec plusieurs groupes de recherches, en particulier ceux de Thierry Voet (KU Leuven) et d'Isabelle Salmon (hôpital Erasme/ULB), la recherche contre le cancer pourrait bien faire un joli bond en avant.

« Pendant longtemps, nous avons cru que les tumeurs se composaient d'un seul type de cellules », explique la dermatologue Ievgenia Pastushenko, premier auteur de l'étude, actuellement chercheuse postdoctorante dans le laboratoire du Pr Blanpain. « La réalité est bien plus complexe et fascinante. Nous savons désormais qu'elles sont constituées par différents types cellulaires et chaque groupe de cellules se comporte d'une manière qui lui est propre. »

« Par ailleurs, quand une tumeur se développe, ses cellules évoluent. Certaines d'entre elles deviennent mobiles et vont donner naissance à des métastases. D'autres restent au sein de la tumeur et l'aident à se développer. Ce sont certains des mécanismes derrière cette spécialisation des cellules tumorales que nous avons mis en lumière. »

Sept sous-populations cellulaires

Un de ces mécanismes qui expliquent l'hétérogénéité tumorale s'appelle la transition épithélio-mésenchymateuse. Il s'agit d'un processus au cours duquel les cellules tumorales épithéliales, qui forment les parois du tissu, perdent leur adhérence et acquièrent une plus grande capacité de migration métastatique et de résistance aux traitements

médicamenteux. C'est l'originalité de la démarche scientifique privilégiée par la jeune chercheuse qui a permis d'en apprendre davantage.

« Nous avons étudié sur des souris trois types fréquents de cancers humains, un cancer de la peau appelé carcinome épidermoïde, et deux types de cancer du sein, qui présentent une transition épithélio-mésenchymateuse », précise le Dr Pastushenko. « En criblant des centaines d'anticorps monoclonaux reconnaissant des molécules de surface et en effectuant le séquençage des cellules tumorales uniques, nous avons découvert l'existence d'au moins sept sous-populations cellulaires représentant différents états de la transition. Cette proportion de sous-populations varie cependant d'une tumeur à l'autre. »

Des fonctions et des capacités différentes

Ievgenia Pastushenko, qui est aussi une chercheuse Télévie, et ses collègues ont également démontré que toutes les populations de cellules tumorales ne sont pas fonctionnellement équivalentes et qu'elles ne possèdent pas les mêmes capacités métastatiques.

« Nous pensons que c'était la population cellulaire la plus agressive et la plus invasive, celle ayant subi une transition complète, qui donnait des métastases, et en fait pas du tout. Ce sont les cellules tumorales avec un phénotype épithélio-mésenchymateuse intermédiaire, autrement dit celles qui coexpriment à la fois les marqueurs épithéliaux et mésenchy-

Pour Ievgenia Pastushenko, « le travail d'équipe est la clé du succès en sciences ».



mateux et qui ressemblent le plus à la population cellulaire de la tumeur primaire, qui sont les plus métastatiques et sont notamment responsables des métastases pulmonaires. »

Stratégies de blocage

Ces différentes découvertes ont des implications majeures pour le diagnostic, le pronostic ainsi que le traitement des patients cancéreux.

« Les résultats de notre étude sont importants pour deux raisons principales », considère le Dr Ievgenia Pastushenko. « Premièrement, l'identification des états de transition des cellules cancéreuses et des propriétés spécifiques qu'elles acquièrent durant la transition permet de mieux comprendre la façon dont la tumeur progresse, comment et à quel stade de sa progression les cellules tumorales se propagent vers des sites distants et provoquent des métastases. Deuxièmement, le fait d'identifier et de

caractériser précisément les cellules tumorales responsables des métastases permet d'envisager de nouvelles stratégies pour bloquer la progression tumorale et les métastases. »

Et ce n'est pas tout. Les chercheurs de l'ULB ont aussi remarqué que la population de cellules qui donnent des métastases est associée à des molécules pour lesquelles il existe déjà des médicaments. « Nous avons déjà montré en laboratoire qu'en utilisant ces médicaments on parvient à bloquer les dites molécules et à empêcher l'apparition de nouvelles métastases dans le modèle murin de carcinome épidermoïde. »

De nouvelles pistes

Tout en insistant sur la chance qu'elle a de pouvoir travailler avec Cédric Blanpain, « un scientifique exceptionnel et un leader très inspirant », mais aussi sur la contribution de tous ses collègues, « le travail d'équipe est la clé du succès en sciences », Ievgenia Pastushenko se dit emballée par les résultats obtenus.

Des résultats que les chercheurs bruxellois vont désormais tenter de confirmer sur d'autres modèles de cancers, tout en focalisant leur attention sur deux autres populations cellulaires de la tumeur qui pourraient expliquer certains échecs dans les thérapies actuelles.

« Nous essayons de comprendre pourquoi certaines tumeurs résistent à la chimiothérapie et d'autres pas. Pour l'instant, nous avons identifié une molécule qui pourrait expliquer cette différence. Et là encore c'est un espoir de trouver un nouveau médicament... »

Luc Ruidant

>> *Nature*, 18 avril 2018, doi: 10.1038/s41586-018-0040-3