

Cancer : l'avenir de la recherche

C'est à la fois la beauté et le drame de la recherche : chaque réponse, chaque solution, déclenche une nouvelle avalanche de questions. Et, dans le domaine de l'oncologie, c'est d'autant plus vrai que les cellules cancéreuses sont prêtes à tout pour assurer leur survie. Pour les tenir en échec, les chercheurs doivent devenir, comme elles, des champions de l'adaptation.

“

La question est : comment la cellule cancéreuse passe-t-elle d'un état cellulaire à l'autre, et ne serait-il pas possible de bloquer ce saut vers la résistance à la chimiothérapie...?

« **N**ous devons sortir des sentiers battus ! Parce que les cellules cancéreuses, elles, le font tout le temps ! » Directrice de recherches FNRS à l'Institut de Duve (UCLouvain), Anabelle Decottignies s'interroge depuis vingt ans sur les mécanismes qui permettent aux cellules cancéreuses de se diviser à l'infini, acquérant du même coup la jeunesse éternelle. En s'intéressant au rôle des télomères dans cette quête d'immortalité, la chercheuse s'est rendu compte que, chez l'enfant, dans 30% des cancers solides et près de 100% des cancers des os, la télomérase classique est remplacée par un mécanisme particulier, qu'elle n'hésite pas à qualifier de « tout à fait farfelu », et qui renforce encore les chances des cellules cancéreuses... mais les rend aussi plus vulnérables, car reconnaissables entre toutes !

Télomères alternatifs

« Nous essayons de comprendre comment ce mécanisme alternatif de maintien des télomères se met en place, quels sont les gènes nécessaires pour que ces cellules farfelues restent vivantes et surtout quelles sont leurs faiblesses, de manière à pouvoir les retourner contre elles. Le diagnostic est au point : nous pouvons déjà repérer à coup sûr les cellules dotées de ces télomères alternatifs, et donc déterminer d'avance quels enfants pourront bénéficier de la solution, lorsque nous l'aurons. » Attaquer les cellules cancéreuses en exploitant à leurs dépens les instruments de leur éternité, c'est aussi ce que fait le Professeur Cédric Blanpain. Il dirige le laboratoire des Cellules souches et du Cancer à l'ULB, et est Promoteur Télévie, PDR-FNRS et WELBIO. À l'heure actuelle, il s'intéresse surtout aux sauts des

cellules cancéreuses d'un état cellulaire à l'autre. « *Nous savons aujourd'hui qu'au sein d'un cancer, toutes les cellules ne sont pas égales : selon l'état cellulaire dans lequel elles se trouvent, elles sont plus promptes à proliférer, ou à résister à la chimio, ou à donner des métastases... Grâce à de nouvelles technologies, comme le séquençage de cellule unique, nous disposons aujourd'hui d'une cartographie très précise de ces états cellulaires. Et la question est : comment la cellule cancéreuse passe-t-elle d'un état cellulaire à l'autre, et ne serait-il pas possible de bloquer ce saut vers la résistance à la chimiothérapie, par exemple, de manière à rendre la cellule susceptible au traitement ?* »

Le cancer selon Garp

Cette volonté de prendre les cellules cancéreuses à leurs propres pièges se retrouve aussi chez Sophie Lucas, professeure à l'UCLouvain, directrice d'un groupe de recherche en immunologie et immunothérapie du cancer à l'Institut de Duve, elle aussi, Promotrice Télévie, PDR-FNRS et WELBIO. C'est dans ce but qu'elle se consacre, avec son équipe, aux lymphocytes T régulateurs ou Tregs, qui freinent les réponses immunitaires et nous protègent donc contre les maladies auto-immunitaires, mais peuvent jouer un rôle délétère dans le cancer, en inhibant les lymphocytes T antitumeurs. « *Nous avons eu la chance d'identifier, à la surface des Tregs, une protéine appelée Garp - en référence au roman de John Irving Le monde selon Garp - qui contrôle la*

production de TGF- β , une cytokine chargée de délivrer aux lymphocytes antitumeurs un message inhibiteur très puissant. Ces Tregs étant donc les alliés déclarés des cellules cancéreuses, nous avons développé contre eux un anticorps monoclonal qui bloque la libération du TGF- β et l'empêche de délivrer son message immunosuppresseur. » L'espoir étant évidemment que cet anticorps anti-Garp aide le système immunitaire à rejeter les tumeurs.

Reprogrammation

Rejeter une tumeur, c'est bien. L'empêcher de se former, c'est encore mieux. Dans sa recherche sur le cancer du sein, Alexandra Van Keymeulen, Maître de recherches FNRS au Laboratoire des cellules souches et du cancer de l'ULB, commence tôt. Très tôt. « *Chez des souris que nous avons prédisposées au cancer du sein, nous observons tout ce qui se passe jusqu'à l'apparition de la tumeur. Tout à l'air normal, mais le processus est déjà en cours : les cellules se reprogramment et retrouvent des propriétés de cellules souches. Le véritable thème de nos recherches, c'est cette plasticité qui se développe avant l'apparition de la tumeur. Notre objectif, en étudiant ce mécanisme, est de découvrir des biomarqueurs du cancer, permettant de bloquer précocement ce processus. Ce serait évidemment le rêve, surtout pour les femmes porteuses de mutations héréditaires du gène BRCA1 ou BRCA2, qui n'ont actuellement d'autre solution, pour échapper à la menace, que de se faire "tout enlever".* »



 **Anabelle Decottignies,**
Directrice de recherche FNRS,
Institut de Duve, UCLouvain



 **Cédric Blanpain,**
Directeur du Laboratoire des
cellules souches et du cancer,
Promoteur Télévie, PDR-FNRS,
WELBIO, ULB



Nous devons sortir des sentiers battus ! Parce que les cellules cancéreuses, elles, le font tout le temps !





La moitié de notre génome est composée de reliquats de virus, en général silencieux, mais qui se réveillent en cas de cancer.

Vaccins : le retour

Autant de recherches, autant d'outils pour les thérapies très ciblées qui font l'unanimité chez les chercheurs. Selon Sophie Lucas, « l'avenir est dans des combinaisons d'immunothérapies avec des armes plus conventionnelles comme la chimiothérapie et la radiothérapie, mais aussi d'immunothérapies entre elles, avec notamment la réintroduction des vaccins antitumoraux, dont les immunothérapies devraient renforcer le potentiel immunogénique. Si, grâce à des techniques comme le séquençage à haut débit, on réussit à identifier, patient par patient, tumeur par tumeur, les mécanismes immunosuppresseurs à l'œuvre, les antigènes exprimés, les vaccins à développer, on fera des progrès énormes en termes d'efficacité et de réduction de toxicité. »

Vieillesse prématurée

Moins les thérapies sont ciblées, en effet, plus elles font de dégâts dans l'organisme. Les cancers pédiatriques

en témoignent. « Comme ils sont rares – à peine 350 nouveaux cas par an en Belgique – ils sont mal soignés, souligne Anabelle Decottignies, parce que les groupes pharmaceutiques n'investissent pas. Résultat : pour la plupart des cancers pédiatriques solides, on ne propose pas de thérapie ciblée. On les soigne avec des chimiothérapies datant des années 1980, tout à fait non spécifiques et extrêmement toxiques. Pourtant, le taux de guérison est bon – 85% en moyenne. Mais ce qu'on oublie de dire, c'est que les enfants ainsi traités présentent des comorbidités importantes – problèmes neurologiques, perte d'audition, problèmes cardiaques, cancers secondaires, choc post-traumatique... - et surtout que les chimiothérapies les font vieillir prématurément. La seule solution, ce sont les thérapies à la carte, qui s'attaquent aux cellules cancéreuses sans détruire au passage les cellules saines. »

Mon rêve ? Un dégradeur !

Dans le domaine de l'oncologie, la frontière entre la recherche fondamentale et la recherche appliquée est parfois poreuse. L'anticorps monoclonal de Sophie Lucas et de son équipe, par exemple, a suscité l'intérêt d'une société de biotechnologie, puis d'une firme pharmaceutique, « et en collaboration avec elles, nous avons pu mener progressivement cet anticorps anti-Garp jusqu'au développement clinique. La firme pharmaceutique qui a pris notre invention en licence a lancé un essai clinique de phase 1, auquel notre département d'oncologie aux Cliniques universitaires Saint-Luc a pu participer, pour le tester en combinaison avec une immunothérapie existante. Et une partie de mon équipe travaille sur les biopsies des patients de l'étude, afin de déterminer si notre médicament donne des signes d'activité... » Mais Cédric Blanpain va plus loin : « Je veux développer parallèlement ma recherche fondamentale et une recherche appliquée, de manière à pouvoir proposer, dans 10 ou 15 ans, un médicament qui, je l'espère, sauvera des vies. Tous les chercheurs fondamentaux n'ont pas forcément cette tentation, mais moi je suis médecin de formation et interniste de spécialisation... C'est mon côté médical qui

ressort ! » Le médicament dont il rêve ? « Aucun doute : ce sera ce qu'on appelle un dégradeur. Un médicament qui reconnaît sa cible et l'élimine : dehors, poubelle ! C'est un concept original, qui devrait permettre de résoudre des problèmes réputés intraitables... »

High risk, high gain

Cette aspiration à l'originalité et à l'audace est présente, plus ou moins discrètement, chez la plupart des chercheurs. « L'audace, résume Anabelle Decottignies, ça peut parfois coûter très cher, mais ça peut aussi rapporter gros ! Le Conseil européen de la recherche, d'ailleurs, ne finance que des projets audacieux et risqués, sous la devise "High risk, high gain" ! » Et, l'an dernier, le FNRS a créé les Audacious Medical Grants, financés par du mécénat privé et visant à soutenir des projets de recherche « audacieux, originaux, créatifs, et caractérisés par un fort potentiel disruptif, une dimension exploratoire, qui n'exige donc pas nécessairement de résultats préalables ». Alexandra Van Keymeulen y avait postulé avec un projet sur le rôle des rétrovirus dans le cancer du sein. « La moitié de notre génome est composée de reliquats de virus, en général silencieux, mais qui se réveillent en cas de cancer. Mon projet n'a pas été retenu dans ce cadre, mais a été financé par le Télévie. »

Alors, audace ou pas audace ? « Même si elle doit rester contrôlée, afin de préserver notre objectivité, l'audace est indispensable pour générer des idées nouvelles, conclut Sophie Lucas. Mais c'est une qualité plus souvent attribuée aux hommes qu'aux femmes, ce qui est totalement injuste. Aux stades avancés de la carrière académique, les femmes sont largement sous-représentées, un phénomène que j'entends souvent expliquer par notre soi-disant moindre audace ou capacité à supporter la pression. C'est évidemment faux ! Les portes, nous ne demandons qu'à les enfoncer. Nous sommes aussi brillantes, aussi audacieuses, aussi créatives, aussi curieuses et aussi productives que nos collègues masculins. Mais il faut se rendre à l'évidence : nous rencontrons plus d'obstacles au fil de notre carrière. Alors cessons de croire que notre genre est collectivement incapable de réussir dans la recherche ! »



 **Alexandra Van Keymeulen,**
Maître de recherches FNRS,
Laboratoire des cellules souches
et du cancer, ULB

 **Marie-Françoise Dispa**



Sophie Lucas,
Professeure, Promotrice Télévie,
PDR-FNRS et WELBIO, Institut de
Duve, UCLouvain



L'avenir est dans des combinaisons d'immunothérapies avec des armes plus conventionnelles comme la chimiothérapie et la radiothérapie, mais aussi d'immunothérapies entre elles.



Transdisciplinarité

Pour certains chercheurs, la transdisciplinarité va de soi. « *Je ne maîtrise pas tout, reconnaît Cédric Blanpain. Les maths, par exemple. Ça m'oblige à m'entourer de gens brillants – un physicien théoricien de Cambridge, trois bioinformaticiens... - qui complètent mes propres connaissances.* » Mais d'autres déplorent, dans le financement des recherches, une pression croissante à la transdisciplinarité. « *Si la transdisciplinarité peut être encouragée, elle ne doit pas être imposée, souligne Sophie Lucas, surtout aux dépens de recherches monodisciplinaires essentielles. Alors, non au dogmatisme : même si elle est plus facile à financer, une recherche transdisciplinaire n'est pas nécessairement plus intéressante qu'une recherche monodisciplinaire !* »

Open Science

Publier leurs résultats de recherche en open access, et avoir également libre accès aux résultats de leurs confrères : la plupart des chercheurs sont pour. « *L'ennui, souligne Anabelle Decottignies, c'est que ça coûte beaucoup trop cher. Publier un article en open access dans une revue scientifique, après des années de recherche pendant lesquelles nous n'avons produit que de la connaissance, ça coûte entre 6000 et 6500 euros.* » « *Tous les chercheurs vous diront la même chose, insiste Sophie Lucas. Nos recherches ne sont financées que si nous publions dans des revues prestigieuses, mais nous n'avons pas le droit d'utiliser ces mêmes financements pour le faire ! C'est le serpent qui se mord la queue !* » « *Les plus ardents promoteurs de l'open access sont ceux qui peuvent l'assumer financièrement, conclut Cédric Blanpain. C'est la dictature des riches ! Nous voulons continuer à publier dans les meilleures revues du monde, mais, plutôt que de nous limiter dans les montants que nous pouvons dépenser pour cela, faites pression sur ces revues pour qu'elles baissent leurs prix !* »

Intelligence artificielle

Plutôt un outil précieux, déjà testé en France dans le suivi des traitements. Capable d'analyser des masses de données en continu, l'IA permet notamment de prendre de l'avance dans le dépistage des récidives. « *Et, pour la même raison, elle devrait accélérer nos travaux, admet Alexandra Van Keymeulen. Alors, analyser, quantifier, oui, mais pas de ChatGPT dans mes recherches !* » Reste à savoir si l'IA, actuellement en pleine accélération, ne risque pas d'échapper au contrôle. « *Peut-être devrions-nous nous donner le temps d'y réfléchir, suggère Cédric Blanpain, car tout ce dont nous pouvons être sûrs à ce stade, c'est que l'impact de l'IA sera considérable. Mais, pour ma part, j'ignore ce qu'elle va nous apporter de bon ou de mauvais...* »