

# Découverte d'un gène qui favorise les métasta

**Santé** Des chercheurs de l'ULB apportent de nouveaux espoirs pour certains cancers.

Entretien Laurence Dardenne

Une découverte extrêmement importante dans notre compréhension du cancer avec des implications thérapeutiques immédiates." Voilà comment le Pr Cédric Blanpain, directeur du Laboratoire des cellules souches et du cancer et professeur à l'ULB, nous présente la dernière avancée de son équipe.

Publiée ce mercredi dans la prestigieuse revue britannique *Nature*, cette recherche<sup>(1)</sup> a permis d'identifier, pour la première fois, les fonctions de FAT1, l'un des gènes les plus fréquemment mutés dans le cancer. Les chercheurs ont en effet découvert que les mutations de FAT1 favorisaient les caractéristiques invasives des cellules, les métastases dans trois

types de cancer et la résistance à certains traitements anti-cancéreux couramment utilisés. Ils ont ainsi pu mettre au jour une nouvelle stratégie thérapeutique susceptible d'être efficace pour les cancers mutés au niveau de FAT1.

## 1 Comment se développent les métastases ?

Les métastases, qui consistent en la dissémination des cellules tumorales dans les organes distants, constituent la principale cause de mortalité chez les patients atteints d'un cancer. Pour former des métastases, les cellules doivent quitter la tumeur primaire, circuler dans le sang, coloniser des organes distants et former des métastases distantes.

La transition épithélio-mésenchymateuse (EMT) est importante durant la formation de métastases lorsque les cellules cancéreuses quittent la tumeur, car l'EMT permet aux cellules de se détacher de leurs voisines et d'acquérir une capacité de migra-

tion pour atteindre les vaisseaux sanguins et coloniser les organes distants.

## 2 Que sait-on du gène FAT1 ?

"FAT1 figure dans le top 5 des gènes le plus fréquemment mutés dans un grand nombre de cancers, nous dit le Pr Blanpain. Jusqu'ici, personne ne savait vraiment quel était son rôle précis, alors qu'il est la cause de 20 à 30 % de tous les cancers. Nous avons été les premiers à faire un modèle *in vivo* (chez les souris) pour identifier à quoi il sert précisément." Les mutations de FAT1 engendrent une perte de fonction de ce gène suggérant que FAT1 agit comme un gène suppresseur de tumeur qui empêche le développement du cancer.

## 3 Comment s'est déroulée l'étude ?

Ievgenia Pastushenko et ses collègues ont utilisé des modèles généti-



BELGA

**Pr Cédric Blanpain**

Directeur du Laboratoire des cellules souches et du cancer

# ses et la résistance à la thérapie

ques des cancers de la peau et du poumon, ainsi que des tumeurs humaines du cancer de la peau, du poumon, de la tête et du cou, pour étudier le rôle de FAT1 dans le cancer.

“Comme il s’agit d’une perte de fonction du gène, nous avons enlevé le gène dans la peau ou dans le poumon, les deux organes que nous avons étudiés, explique le spécialiste. Après avoir retiré ce gène de la tumeur bénigne, notre équipe de chercheurs a pu voir que, dans les semaines qui suivent, cette tumeur bénigne se transforme en une tumeur maligne superinvasive présentant une EMT. Nous avons aussi pu observer que les cellules cancéreuses perdent un peu leur caractéristique d’adhésion et commencent à migrer. Les souris avaient en effet énormément de métastases dans les poumons et dans les ganglions lymphatiques.”

## 4 Quelles suites donner à ces observations ?

Sur base de ces observations, “nous avons découvert une vulnérabilité pour

laquelle il existait des médicaments existants efficaces, jusqu’ici utilisés pour traiter des leucémies et des lymphomes, poursuit l’investigateur Welbio. Nous avons en effet constaté que les cancers mutés pour FAT1 sont très résistants à plusieurs médicaments fréquemment utilisés pour traiter les patients atteints de cancers du poumon. Plus intéressant encore, nous avons identifié que les cancers mutés pour FAT1 sont particulièrement sensibles à d’autres médicaments actuellement utilisés pour traiter les patients atteints de cancer du sang.”

“Lorsqu’on traite les souris avec cette thérapie, on voit en effet que les cellules mutées par FAT1 meurent dans une très large mesure. Ces résultats auront des implications très importantes et immédiates pour la thérapie personnalisée chez les patients atteints de cancers présentant des mutations dans FAT1. Concrètement, cela permet d’espérer que des patients ayant par exemple développé un cancer de la tête et du cou, en l’occurrence une tumeur extrêmement invasive avec un très haut

taux de mortalité, et présentant la mutation FAT 1 reçoivent ce traitement et y répondent. Au mieux, ils pourraient être guéris ou alors avoir une espérance de vie prolongée, en combinant ce nouveau traitement avec la chimiothérapie ou avec la radiothérapie. À ce stade, les modalités de traitement pour ces patients ne sont évidemment pas encore établies.”

→ (\*) Cette étude est le résultat de la collaboration fructueuse entre différents groupes de recherche et départements cliniques belges, français et espagnols. En Belgique, les équipes de la professeure Isabelle Salmon et d’autres départements de l’hôpital Erasme, l’hôpital Brugmann, l’Institut Bordet, les Cliniques de l’Europe, la KU Leuven et la VIB ont participé à cette étude. Ce travail a pu être mené grâce au soutien du FNRS, du Télévie, du Welbio, de la Fondation contre le cancer, de la Fondation ULB, du Fonds Erasme, du Conseil européen de la recherche (ERC) et de la Fondation Baillet-Latour.