

L'échappement tumoral par le Professeur Alain Puisieux

Le Professeur Alain Puisieux est le Directeur du Centre de recherche en cancérologie de Lyon (CRCL), structure de recherche entièrement dédiée à la cancérologie.

« Le CRCL fait en grande partie de la recherche fondamentale : la compréhension des mécanismes qui permettent à une cellule normale de devenir cancéreuse : comment se fait cette transformation qu'on appelle la transformation maligne, quelles en sont les conséquences, et donc comment se développe une pathologie cancéreuse ?

Les cellules de notre organisme sont soumises de façon constante à différents stress, stress qui viennent de notre environnement (les rayons ultraviolets du soleil qui vont abimer nos cellules de la peau par exemple) ou des stress qui viennent de notre propre métabolisme. Nos cellules ont mis au point, au cours de notre évolution, des systèmes extrêmement efficaces qui permettent de lutter contre ces stress et empêcher la survenue de mutations. Ces mutations pourraient en effet provoquer des altérations du génome de chacune de nos cellules, conduire à une prolifération anormale et donc au déclenchement d'une pathologie cancéreuse.

Quel est leur fonctionnement : ce sont des systèmes complexes, un peu comme le régulateur de vitesse d'une voiture. Chaque cellule a son propre régulateur de vitesse. Quand elle se divise trop souvent, soit cela provoque l'arrêt définitif de la voiture qu'est la cellule, soit cela va conduire à la peine de mort du conducteur, c'est à dire que la cellule va se suicider. Un système très coercitif mais qui permet évidemment de protéger l'ensemble de l'organisme contre cette prolifération anormale. Cette cellule, pour devenir cancéreuse, va devoir contourner ces systèmes de protection, que ce soit cette peine de mort ou cet arrêt définitif de la prolifération cellulaire.

Ce qui intéresse les équipes du CRCL est de comprendre comment ces cellules cancéreuses arrivent à échapper à ces systèmes de protection.

Il existe une protéine, appelée P53, qui a un rôle absolument critique pour permettre le bon fonctionnement de ces systèmes de protection. Pour qu'un cancer se développe, il va falloir à un moment ou à un autre des étapes de la progression vers une pathologie cancéreuse, empêcher son activité.

Différents moyens sont utilisés par la cellule en voie de transformation pour inhiber P53.

On peut directement altérer ce gardien qu'est P53 en s'attaquant directement à cette protéine et en empêchant sa fonction, par exemple, par une mutation.

On a pu montrer au sein des équipes du CRCL qu'il y avait au cours de la progression tumorale, dans un grand nombre de cancers, la réactivation de processus qui sont normalement confinés à l'embryon : des processus embryonnaires.

Au cours du développement de l'embryon, on assiste à 2 processus très importants :

1. Beaucoup de division cellulaires puisqu'évidemment on part d'un très faible nombre de cellules pour arriver à un embryon, puis, plus tard à un organisme adulte,

2. Il faut une grande capacité de mobilité de ces cellules pour qu'elles puissent former, au niveau de l'embryon, les différents tissus des différents organes.

Nous avons montré qu'au cours du développement d'une pathologie cancéreuse, il y a une réactivation aberrante, anormale, de ces processus embryonnaires. Cette réactivation aberrante va d'une part donner des capacités de prolifération anormale en inactivant ces processus de sauvegarde, de protection. D'autre part elle va permettre aux cellules précancéreuses ou cancéreuses d'acquérir des capacités de mobilité anormale qui pourront être à l'origine de dissémination métastatique et aller former une autre tumeur à distance dans l'organisme (une métastase).

L'ambition ultime de nos travaux est d'essayer sur la base de notre meilleure compréhension, de proposer de nouveaux outils au service des patients atteints de cancer.

Il y a différents moyens de le faire, mais il faut d'abord bien comprendre comment les choses se passent. À partir du moment où l'on comprend quels sont les événements qui sont à l'origine de cet échappement tumoral, on peut essayer de les cibler en conceptualisant des molécules capables d'inhiber ces systèmes qui préviennent le bon fonctionnement de ces processus de protection cellulaire, afin de les restaurer

Au sein des équipes du CRCL nous avons mis au point différents mécanismes qui permettent aux cellules cancéreuses d'échapper aux systèmes de protection.

En fonction de l'avancée de ces travaux, nous sommes à différentes étapes du processus qui peuvent conduire à de nouveaux médicaments. Pour certains de ces travaux nous sommes à des étapes relativement précoces de compréhension et d'identification de la meilleure cible possible pour restaurer nos protections.

Pour d'autres, on est à des étapes plus avancées du développement d'une molécule anti-cancéreuse. Certaines d'entre elles sont à des étapes précliniques c'est à dire qu'on utilise différents modèles pour tester les molécules identifiées en amont.

Enfin, l'un de ces projets est encore plus avancé puisqu'on a maintenant des molécules qui fonctionnent bien dans les différents modèles précliniques que l'on peut tester et on arrive à l'étape où il va falloir tester ce nouveau médicament chez des patients atteints de cancer. »