

108

Mars 2017

fnrs news

LE MAGAZINE DU FONDS DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE - FNRS - TRIMESTRIEL N°108 • MARS 2017

Télévie 2017 Cap sur l'immunothérapie

ÉDITO

01



NEWS

02



DOSSIER

Restaurer l'immunité

08



PORTRAIT

Stéphanie Liénart : Les promesses de l'immunothérapie

20



TÉLÉVIE

22 Les coulisses du séminaire

24 Une glue qui bloque les lymphocytes T

22

26 Les lipides : leur rôle étonnant dans les cellules cancéreuses

28 Empêcher les cellules cancéreuses de se nourrir d'elles-mêmes...

30 Quand les cellules communiquent entre elles...

32 Patients âgés le poids des stéréotypes



34 Les ganglions sentinelles

36 Un nouveau modèle pour la transcription des gènes !

38 Les protonthérapies à l'assaut du cancer

40 Les hommes aussi...

fnrS news

fnrS news est édité par le Fonds de la Recherche Scientifique - F.R.S.-FNRS

Une version électronique de fnrS news est disponible sur le site www.frs-fnrs.be

Editeur en Chef : Véronique Halloin, Secrétaire générale, rue d'Egmont 5 - 1000 Bruxelles

Rédacteur en Chef : Christel Buelens christel.buelens@frs-fnrs.be

Rédaction : Christel Buelens, Pierre Dewaele, Marie-Françoise Dispa, Elise Dubuisson, Henri Dupuis, Philippe Lambert, Carine Maillard, Alexandre Wajnberg

Réalisation : www.chriscom.eu

Remerciements :

La rédaction remercie celles et ceux qui ont contribué à l'élaboration des articles et des illustrations.

La reproduction des articles publiés n'est pas autorisée, sauf accord préalable du Fonds de la Recherche Scientifique F.R.S.-FNRS et mention de leur provenance.



fnrS
LA LIBERTÉ DE CHERCHER



Édito

Télévie 2017



La chaîne de l'espoir

Un combat inlassable. Les années passent, sans ébranler la ténacité des chercheurs qui luttent dans le secret de leurs labos contre le cancer et la leucémie. Les progrès s'enregistrent. Ils ne sont pas toujours directement spectaculaires, mais c'est la continuité de ces recherches, étalées sur de nombreuses années le plus souvent, qui débouche sur des avancées médicales remarquables, de réels progrès qui bénéficient aux patients.

La chaîne de l'espoir, c'est aussi celle qui relie tous ces chercheurs du Télévie, ceux d'hier et d'aujourd'hui. Poussés par le soutien indéfectible du public, ils réalisent des prouesses. Le Télévie en rend compte et les met à l'honneur. Chaque année pendant quelques semaines, les regards se tournent vers les labos pour témoigner que les sommes récoltées servent intégralement et utilement des projets de recherche médicale fondamentale ou translationnelle rigoureusement sélectionnés par les comités scientifiques du F.R.S.-FNRS.

Nous vivons plus vieux et globalement en bonne santé. C'est une très bonne nouvelle. Mais nous savons aussi que l'incidence des cancers – comme d'autres maladies directement corrélées au vieillissement, comme des maladies neurologiques – va s'accroître. Cela donne tout le sens à la nécessité de poursuivre nos efforts. Nous remportons des batailles mais la guerre contre le cancer et la leucémie est encore loin d'être gagnée.

Qu'il s'agisse de « guérir » d'un cancer, ou de vivre « avec » de manière satisfaisante comme une maladie chronique, les pistes aujourd'hui explorées par les chercheurs sont innombrables, et ce numéro en présente quelques-unes parmi les plus prometteuses.

Sans le Télévie, il n'y aurait pas de recherche contre le cancer digne de ce nom en Belgique francophone. Car la chaîne de l'espoir, c'est aussi celle que le Télévie permet de nouer chaque année entre le public, les donateurs, les organisateurs d'une multitude d'événements à travers nos territoires et la communauté scientifique et médicale.

Pr Albert Corhay
Recteur de l'ULg
Président du F.R.S.-FNRS



News



NAINES ROUGES ET LES SEPT TERRES

Au printemps passé, une équipe internationale annonçait la découverte de trois planètes de taille terrestre autour de TRAPPIST-1, une petite étoile de type naine rouge ultrafroide à moins de 40 années-lumière de la Terre. Ce 22 février, la même équipe a révélé les résultats de sa campagne de suivi intensif du système avec plusieurs télescopes, dont le télescope spatial infrarouge Spitzer de la NASA. Il en ressort que l'étoile est en fait orbitée non pas par trois

mais par sept planètes de taille et de masse similaire à la Terre. Ces sept exoplanètes orbitent toutes dans ou près de la zone habitable de l'étoile, et pourraient abriter à leur surface de l'eau sous forme liquide. L'étude détaillée de leurs compositions atmosphériques, y compris la possible détection de traces chimiques de vie (biosignatures), sera à la portée du télescope spatial James Webb dont le lancement est prévu pour fin 2018.

Nature - Seven temperate terrestrial planets around the nearby ultracool dwarf star TRAPPIST-1

Michaël Gillon, PhD
Emmanuël Jehin, PhD
Valérie Van Grootel, PhD

Chercheurs qualifiés F.R.S.-FNRS
Unité de Recherche STAR, ULg

++ www.nature.com

LA LOTERIE SOUTIENT LE TÉLÉVIE

En accord avec son rôle social, la Loterie Nationale soutient la culture, le sport, la recherche scientifique, la lutte contre la pauvreté, la coopération au développement et des actions de solidarité. Une nouvelle fois, la Loterie Nationale apporte une contribution considérable au Télévie. Quel que soit le montant misé, la Loterie contribue à faire avancer la science.

++ <https://www.loterie-nationale.be>

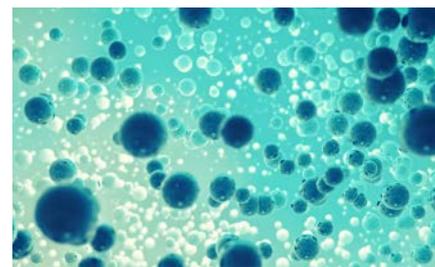


CHANGER LA VILLE POUR CHANGER LA VIE ?

Le mouvement désobéissant PicNic the Streets, né en 2012, revendiquait la piétonnisation du centre de Bruxelles et la réappropriation citoyenne de cet espace public. Organisant des pique-niques géants sur les boulevards, il parvint à mettre à l'agenda cet enjeu particulier. Mais les plans dévoilés à la presse en janvier 2014 ne contentèrent ni le mouvement ni la société civile. Depuis, la contestation s'est amplifiée et modifiée. Cet article interroge les difficultés de PicNic the Streets à politiser l'enjeu du piétonnier, en analysant le cadrage réalisé par ses acteurs et les ressources qu'ils ont mobilisées. Nous démontrons que cette revendication n'est pas conciliable avec un « droit à la ville » tel que conceptualisé par Henri Lefebvre.

Urban Environnement - Change city - life to change life itself ? The civil disobedience movement PicNic the Streets and the failure to take into account socio-economic issues related to the pedestrianization of Brussels' central lanes

Julie Tessuto
Boursière FRESH - FNRS
Département Centre d'Études Sociologiques (CES)
Université Saint-Louis Bruxelles



TOUT DÉPEND DE LA RIGIDITÉ

Les cellules motiles (capables de se déplacer) doivent adhérer et tirer sur leur environnement pour se déplacer, assurer la cohésion, le renouvellement des tissus, la cicatrisation, etc. Les scientifiques ont pu mettre en évidence la manière dont la morphologie et l'organisation du cytosquelette de certaines cellules s'adaptent à la rigidité de l'environnement. Non seulement les environnements rigides induisent plus de mobilité mais en plus les cellules sont capables de réguler leur force de traction selon la rigidité de leur environnement.

Sylvain Gabriele, PhD
Interfaces & Fluides Complexes, UMONS

LA SURFACE DE MERCURE

Entre 2011 et 2015, la sonde spatiale MESSENGER de la NASA a orbité autour de Mercure et a récolté des milliers de mesures physico-chimiques de sa surface magmatique. En combinant ces données avec des expériences à des températures extrêmes menées en laboratoire, Olivier Namur et Bernard Charlier ont reproduit la cristallisation de magmas sur Mercure. Ces résultats permettent de déterminer, pour la première fois, la nature des minéraux présents à la surface de la planète. Les conclusions mènent à comprendre l'évolution de Mercure et en particulier le lien entre l'âge des laves et leur minéralogie. Ce lien démontre le rôle majeur de l'évolution thermique de la planète sur son histoire volcanique. L'activité magmatique sur Mercure s'est en effet interrompue de manière précoce il y a 3,5 milliards d'années, ce qui fait d'elle la planète tellurique qui a refroidi le plus rapidement dans notre système solaire.

Nature Geoscience – Silicate mineralogy at the surface of Mercury

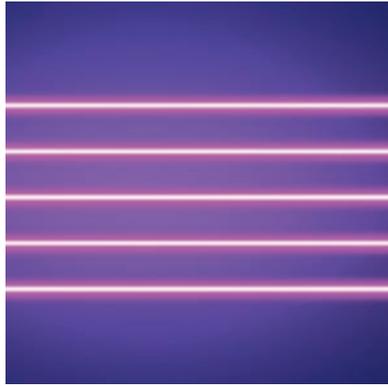
Olivier Namur, PhD
Chargé de Recherches F.R.S.-FNRS
Bernard Charlier, PhD
Chercheur qualifié F.R.S.-FNRS
Géologie, ULg



++ <http://www.nature.com/ngeo/journal/v10/n1/full/ngeo2860.html>

++ http://reflexions.ulg.ac.be/cms/c_417767/fr/lumiere-sur-mercure

++ Mission MESSENGER : https://www.nasa.gov/mission_pages/messenger/main/index.html



NOUVELLE PHASE POUR LA LUMIÈRE

Autour de nous, la matière se présente généralement sous forme gazeuse, liquide ou solide. Cependant, de nouvelles phases peuvent se former si l'on change significativement l'environnement de certains systèmes physiques comme les phases topologiques qui peuvent être générées en soumettant des matériaux à des champs magnétiques extrêmement intenses. Ces phases topologiques possèdent notamment une propriété particulière : les bords de tels systèmes conduisent des courants électriques sans dissipation d'énergie. Plus récemment, des chercheurs ont réalisé qu'il était possible de générer de telles phases topologiques en secouant très rapidement certains systèmes physiques. Les chercheurs ont réalisé un réseau dans lequel de la lumière se propage. En « secouant » lentement ce réseau, nous avons démontré que la lumière se propageait de façon extrêmement stable le long des bords du réseau, en analogie directe avec les bords conducteurs des phases topologiques de la matière. Il s'agit de la première démonstration expérimentale de tels états topologiques dans un système photonique, ouvrant une porte importante vers des applications technologiques concrètes.

chers ont réalisé qu'il était possible de générer de telles phases topologiques en secouant très rapidement certains systèmes physiques. Les chercheurs ont réalisé un réseau dans lequel de la lumière se propage. En « secouant » lentement ce réseau, nous avons démontré que la lumière se propageait de façon extrêmement stable le long des bords du réseau, en analogie directe avec les bords conducteurs des phases topologiques de la matière. Il s'agit de la première démonstration expérimentale de tels états topologiques dans un système photonique, ouvrant une porte importante vers des applications technologiques concrètes.

Nature Communication - Experimental observation of anomalous topological edge modes in a slowly driven photonic lattice

Nathan Goldman, PhD
Chercheur qualifié F.R.S.-FNRS
Département de Physique, ULB



APRÈS-GUERRE : MÉMOIRE VERSUS RÉCONCILIATION

Après la guerre, les urgences se bousculent. Reconstruire, gouverner, juger, se projeter à nouveau. Entre ces priorités difficiles à départager, une question s'impose : comment passer de l'événement au récit quand il s'agit de dire l'horreur, l'abject, l'inauvouable ? Comment favoriser l'émergence d'un récit commun qui fasse une place à toutes les parties en dépit des conflits qui les ont déchirées ? Peut-on « réparer l'histoire » ? L'interrogation est à la fois politique et morale. Elle se décline sur tous les tons : comment « rectifier », « compenser », « restituer » après le crime ? Comment prendre au sérieux l'injustice passée ?

Numéro spécial de la Revue Internationale de Politique Comparée

Rosoux Valérie, PhD
Maître de recherches F.R.S.-FNRS
ISPOLE
UCL



LE « RÉCIT DU HÉROS-PROTECTEUR »

Comment les leaders justifient-ils le recours à la violence pour résoudre des conflits politiques ? Sous l'impression des attaques terroristes en Europe, beaucoup de recherches se penchent sur le rôle des idéologies, comme le djihadisme ou le militantisme d'extrême droite. Notre analyse montre cependant que l'on peut identifier des structures narratives communes dans la rhétorique de leaders issus de backgrounds idéologiques et culturels très divergents. Nous appelons l'ensemble de ces structures le « récit du héros-protecteur ». Ce modèle est composé de plusieurs acteurs et séquences narratives. Il vise à modifier les émotions collectives d'une audience afin de stimuler la pitié avec la « victime », menacée par un « agresseur », ainsi que l'identification collective avec le « héros », déterminé à utiliser la violence comme seule action moralement légitime. L'hypothèse a été testée à travers une comparaison des discours de Bush et ben Laden.

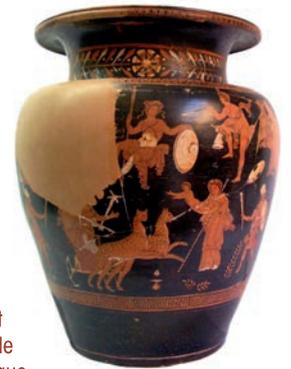
Political Psychology - The « Hero-Protector Narrative » : Manufacturing Emotional Consent for the Use of Force

Eric Sangar, PhD
Chargé de recherches F.R.S.-FNRS
Chaire Tocqueville
Département des sciences sociales, UNamur

++ <http://onlinelibrary.wiley.com/journal/10.1111/>
(ISSN)1467-9221

LE VASE QUI DÉMENT LA CROYANCE

Durant l'Antiquité, l'Italie méridionale était connue sous l'appellation de « Grande Grèce » car à partir du milieu du VIII^e siècle avant notre ère, des Grecs sont venus y fonder de nouvelles cités. Ces Grecs y ont rencontré des populations autochtones et de cette rencontre est née une société eclectique, riche et complexe. La recherche avait tendance à projeter un regard dichotomique sur la Grande Grèce en distinguant les Grecs « civilisés » des populations indigènes « barbares ». La réalité est tout autre et les populations indigènes s'avèrent être une composante essentielle de la Grande Grèce. Cette recherche aborde la problématique de la culture iconographique et, indirectement de



la religiosité et des croyances funéraires de la société de Grande Grèce. Elle porte plus particulièrement sur un vase découvert dans une tombe daunienne (Daunie : populations autochtones du Nord de l'Apulie (les Pouilles)). Le décor de ce vase a été réalisé durant la fin du IV^e siècle avant notre ère par un artisan grec. La scène représente le mythe grec de l'enlèvement de Perséphone. Ce vase, découvert dans une tombe indigène, signifie que l'individu autochtone qui l'a voulu dans sa tombe était à même de comprendre la scène de ce vase et surtout de s'approprier la symbolique et le discours funéraire qu'elle présente. Cela démontre le degré d'hellénisation élevé des populations indigènes de même que la richesse et l'originalité de la tradition mythologique en Grande Grèce, partagée à la fois par les populations grecques et indigènes.

Babesch - Demeter's Arrival at Eleusis on an Apulian Oinochoe kept in Foggia

Cuvelier Graham
Aspirant F.R.S.-FNRS
Département des sciences historiques, ULg

++ <http://www.babesch.org>



LE CLIENT MYSTÈRE ÉVALUE LE SERVICE PUBLIC

Initialement réservée au secteur privé, la méthode d'évaluation du « client mystère » (personne recrutée pour jouer le jeu du client normal) s'est peu à peu ancrée dans le secteur public, et ce, notamment suite à l'adoption des principes de la nouvelle gouvernance publique. Aujourd'hui, tant les secteurs privé que public recourent à des visites mystères à des fins d'évaluation. Toutefois, les chercheurs ont pu observer que les buts poursuivis ne sont pas nécessairement identiques. S'il s'agit principalement d'améliorer la performance de l'organisation pour le privé, cela ne sera pas nécessairement ou systématiquement le cas pour le secteur public. En effet, corollairement aux nouvelles techniques de gestion, ce type d'évaluation permet d'apprécier la mise en œuvre ou les effets d'une politique publique (par exemple : évaluer le respect de prescriptions légales imposées aux vendeurs d'alcool ; évaluer les connaissances des pharmaciens face à certains cas de figure spécifique). Le recours à la technique du CM et l'utilisation des résultats peut affecter, à l'instar d'autres mécanismes de marché, la gestion des organisations publiques en substituant la perspective globale prenant en considération de nombreux acteurs dans des circonstances variées à une perspective étroite centrée sur un individu à un moment particulier.

International Review of Administrative Sciences
- *The mystery shopper : a tool to measure public service delivery ?*

BIARD Benjamin
Aspirant F.R.S.-FNRS
Sciences politiques, UCL

++ <http://journals.sagepub.com/home/ras>

LUTTE COMBINÉE CONTRE L'OBÉSITÉ ET LE DIABÈTE

Les chercheurs viennent de réaliser deux avancées majeures dans la lutte contre l'obésité et le diabète de type 2. Depuis 10 ans, la bactérie *Akkermansia muciniphila* est au centre de l'attention. Administrer la bactérie vivante à des souris permettait de réduire les effets liés à une alimentation riche en graisses (gain de poids, diabète). Aujourd'hui, l'équipe vient de découvrir qu'après avoir été traitée la bactérie *Akkermansia* à une certaine température (pasteurisation), elle est encore plus efficace et parvient à enrayer le développement de l'obésité et du diabète, chez la souris. Mais également de bloquer le passage de toxines bactériennes dans le sang (intestin poreux). Les chercheurs ont également découvert qu'une protéine isolée de la paroi d'*Akkermansia* permettait de reproduire tous les effets bénéfiques de la bactérie. Enfin, ils montrent pour la première fois qu'il est possible de produire à grande échelle et d'administrer la bactérie chez l'homme sans effet négatif.

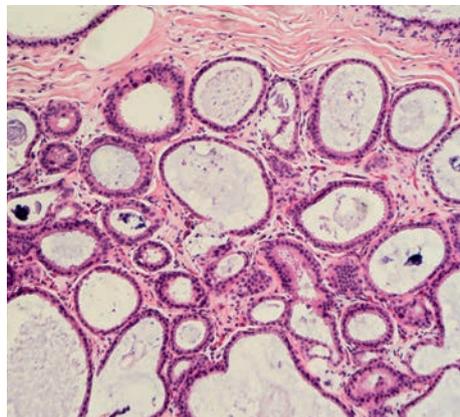
Nature Medicine - *A purified membrane protein from Akkermansia muciniphila or the pasteurized bacterium improves metabolism in obese and diabetic mice.*

Amandine Everard, PhD
Chargée de recherches F.R.S.-FNRS
Hubert Plovier
Aspirant F.R.S.-FNRS

Patrice Cani, PhD
Chercheur Qualifié FNRS et FRFS-WELBIO
Louvain Drug Research Institute, UCL



UN ESPOIR POUR LE TRAITEMENT DE LA MUCOVISCIDOSE



La résistance aux antibiotiques est un problème préoccupant, en particulier chez certains patients qui reçoivent des antibiotiques régulièrement. C'est le cas des patients atteints de mucoviscidose. Parmi ces mécanismes de résistance figure l'expression de pompes d'efflux qui expulsent les antibiotiques hors de la bactérie, les rendant incapables d'exercer leur action. Dans cette étude, les chercheurs montrent que *Pseudomonas aeruginosa*, un pathogène fréquent chez les patients atteints de mucoviscidose, peut présenter des mutations naturelles dans une pompe d'efflux qui la rendent inactive à l'égard des certains antibiotiques comme la témocilline. Celle-ci retrouve dès lors son action anti-*Pseudomonas*. En général, les mutations mènent à la résistance aux antibiotiques ; ici, elles restaurent leur activité. Un espoir thérapeutique.

Nature Scientific Reports - *Mechanisms of intrinsic resistance and acquired susceptibility of Pseudomonas aeruginosa isolated from cystic fibrosis patients to temocillin, a revived antibiotic*

Hussein Chalhouh,
Boursier FRIA
Françoise Van Bambeke,
Maître de recherches F.R.S.-FNRS
Louvain Drug Research Institute, UCL

++ www.nature.com

TRAVERS DE LA SOLIDARITÉ FORCÉE

Même si les petites entreprises dans des pays en voie de développement, tels que le Burkina Faso, affichent des rendements marginaux élevés, les taux de réinvestissement sont faibles. Culturellement, il est usuel, voire obligatoire, d'aider financièrement les autres membres de la famille surtout en ce qui concerne les soins de santé. Les scientifiques cherchent à comprendre si ces transferts d'argent peuvent expliquer et limiter le développement du secteur privé. Les résultats de l'étude vont dans ce sens. La redistribution de l'argent des entrepreneurs potentiellement prospères vers leur famille empêchent les réinvestissements. La mise en place d'assurance maladie & hospitalisation serait une voie à explorer. Reste à faire comprendre la notion de risque futur dans des pays où la population lutte, bien souvent, quotidiennement pour sa survie.

Journal of Comparative Economics - *Does forced solidarity hamper investment in small and micro enterprises ?*

Hartwig, Renate, PhD
Chargé de Recherche F.R.S.-FNRS à l'Université de Namur
Centre de recherche en économie du développement, UNamur



++ <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0147596716300336>

GUILLAUME SERNEELS

Les archives personnelles de l'architecte Guillaume Serneels nous révèlent des pans méconnus de l'histoire de l'architecture et de l'urbanisme belge ainsi que de notre histoire coloniale : un patrimoine partagé qu'il est toujours délicat d'appréhender. Fruit d'une collaboration entre chercheurs belges et congolais, ce travail discute les projets de l'architecte pour la « Forminière », Société internationale forestière et minière du Congo et véritable État dans l'État : la conception et la construction de toute pièce de la ville nouvelle de Mbuji-Mayi (anciennement Bakwanga) dans le Kasai. Cette recherche complète la question de la pertinence, de la réception et des usages d'architectures modernistes dans les pays du Sud. Quels furent les effets de la rencontre entre les modèles et principes du modernisme, et un contexte autre que celui dans lequel et pour lequel ils furent initialement conçus ?

CLARA - L'architecte Guillaume Serneels (1907-1970) : de son fonds d'archives à la ville de Mbuji-Mayi en République démocratique du Congo

Irene Lund

Yves Robert

Faculté d'Architecture La Cambre-Horta, ULB

++ <http://clararevue.ulb.be>

LA REPRÉSENTATION POLITIQUE EN BELGIQUE

La représentation politique est au cœur des démocraties contemporaines. Elle renvoie essentiellement à la relation entre un représentant et les citoyens. Le lien entre élu et électeurs est donc crucial pour comprendre les systèmes politiques et la crise de la démocratie représentative. Cet article se penche donc sur ce lien dans le cadre de la Belgique. Il donne un panorama des activités dans lesquelles les élus belges s'engagent au niveau local, pour entretenir leurs relations avec les citoyens. Ensuite, le but est de comprendre la différence dans les activités des élus belges. Nous nous concentrons alors sur 4 éléments : le niveau où ils sont élus (différence entre député régional et fédéral), le cumul des mandats, leur ancienneté au parlement et enfin, leur couleur politique (nouveau parti ou parti traditionnel).

Explaining MPs' constituency service in multilevel systems : the case of Belgium

Nathalie Brack, PhD

Chargé de recherches F.R.S.-FNRS

Jean-Benoit Pilet, PhD

CEVIPOL, ULB



LES POISSONS MALADES SE METTENT AU CHAUD

« Quand on fait de la recherche moléculaire sur des animaux, il faut aussi observer leur comportement global. » C'est ce que nous rappelle cette récente et belle découverte. Des chercheurs travaillant sur l'herpèsvirus, un virus qui dévaste les élevages de carpes, se sont rendu compte qu'une fois malade les poissons adoptaient un comportement singulier. « Les carpes se mettent au chaud » en d'autres mots, ces animaux à sang froid se créent une sorte de fièvre en se rapprochant des zones chaudes de l'aquarium. Le résultat est spectaculaire, ce virus, sensible à la chaleur, est éradiqué et les poissons guérissent. Chose encore plus surprenante, les chercheurs ont identifié un mécanisme par lequel le virus retarde l'expression de cette fièvre comportementale et ont découvert que celle-ci est induite par la même molécule que celle qui déclenche la fièvre chez l'homme ! De quoi remettre en question les conditions d'élevage actuelles qui sont bien loin de refléter l'habitat naturel, et ce quelle que soit l'espèce.

Cell Host Microbe - Conserved Fever Pathways across Vertebrates : A Herpesvirus Expressed Decoy TNF- α Receptor Delays Behavioral Fever in Fish

Alain Vanderplasschen, PhD

Directeur de recherches honoraire F.R.S.-FNRS

Immunologie – Vaccinologie, ULg

++ [http://www.cell.com/cell-host-microbe/fulltext/S1931-3128\(17\)30032-X](http://www.cell.com/cell-host-microbe/fulltext/S1931-3128(17)30032-X)

++ <http://dailyscience.be/2017/02/09/les-carpes-malades-se-mettent-au-chaud-pour-survivre>

++ <http://reflexions.ulg.ac.be/alainvanderplasschen>



INTIMITÉ ET POLITIQUE

Ce dossier de 9 articles permet de distinguer deux grandes manières littéraires et cinématographiques d'aborder l'intimité et de la relier au politique : la première se caractérise par la recherche de la plus grande proximité possible avec le lecteur ou spectateur, tandis que la seconde consiste à établir une distance avec le public. La première modalité s'observe dans des œuvres autobiographiques ou autofictionnelles qui mettent en scène la construction et/ou l'exhibition du « moi », ainsi qu'une mémoire vacillante qui interroge les conceptions politiques dominantes. La seconde modalité tient à un registre minimaliste et apparemment neutre, à travers lequel l'intimité et la politique sont abordées de manière indirecte, fréquemment allégorique. Dans cette perspective, l'introduction au dossier propose plusieurs définitions de l'intimité et de ses valeurs et usages dans la littérature et le cinéma latino-américains contemporains.

Letras Hispanas. Revista de Literatura y Cultura - Intimidad y política en la literatura y el cine latinoamericano contemporáneos / Intimacy and Politics in Contemporary Latin American Film and Literature (vol. 12, décembre 2016)

Sophie Dufays, PhD

Chargé de recherches F.R.S.-FNRS

Institut des Civilisations, Centre ECR UCL

++ <http://www.modlang.txstate.edu/letrashispanas/currentvolume.html>

La dimension juridique de la pensée de Hannah Arendt dévoilée



Cet ouvrage s'intéresse à une dimension peu explorée de la pensée de Hannah Arendt, sa dimension juridique. La première partie de l'étude se concentre sur divers modèles politiques que la philosophe s'est attachée à élaborer dans ses livres les plus célèbres. Ces modèles ont en commun de renvoyer à des situations historiques exceptionnelles ayant mené soit à un enrichissement de notre conception et de notre expérience de l'articulation entre droit et politique (par exemple, la Révolution américaine), soit à la destruction de tout droit et de toute politique authentiques (le totalitarisme). Dans la seconde partie de l'ouvrage, l'auteur montre de quelle façon Arendt mobilise des « situations existentielles limites » pour penser la condition de l'homme contemporain, redéfinissant ainsi les contours de plusieurs figures centrales de notre pensée politico-juridique (le citoyen, le juge, etc.).

Politique des limites, limites de la politique. La place du droit dans la pensée de Hannah Arendt - Vincent Lefebvre. Éditions de l'Université de Bruxelles / collection « Philosophie politique : généalogies et actualités ». 2016, 288 pages.

Une « petite histoire littéraire franco-allemande »



Publiée d'abord en allemand, la Petite histoire littéraire franco-allemande présente pour la première fois un modèle d'histoire littéraire qui dépasse le cadre traditionnel des historiographies nationales, en se centrant sur deux cultures européennes déterminées, de manière à en éclaircir les zones d'échange et de médiation, les transferts et autres mouvements de réception d'idées. Ce regard croisé et transversal permet de comparer les phénomènes et les courants littéraires, de même que la perception réciproque de ceux-ci, dans un souci de confronter leur approche des bouleversements sociaux et politiques comme les guerres et les révolutions. Les aires culturelles de langue allemande et de langue française se prêtent particulièrement bien à une telle approche en raison d'une longue tradition d'échanges culturels. Ces convergences furent à la base du rapprochement politique entre les deux pays après 1945 au service de l'Union Européenne.

Eine kleine deutsch-französische Literaturgeschichte. Vom 18. bis zum Beginn des 20. Jahrhunderts - Roland Hubert (dir.). Tübingen, Narr, éditions l'endemain. 2016, 254 pages.

Elu & citoyens

Alors que la démocratie représentative est en crise et que l'image des hommes et femmes politiques est souvent négative, ce numéro spécial revient sur les activités que les élus entreprennent dans leur territoire d'élection pour entretenir des liens avec les citoyens. Le but est de répondre à plusieurs questions essentielles : quelles sont les activités dans lesquelles les élus investissent leur temps et leur énergie au niveau local ? Comment perçoivent-ils la représentation de leur commune et région ? Y a-t-il des différences entre eux et comment peut-on expliquer ses différences ? Enfin, comment le lien entre élus et citoyens peut être amélioré et contribuer à la légitimité des systèmes politiques ? Ce numéro spécial se concentre sur 3 pays : la Belgique, la France et l'Allemagne.

Constituency Representation in France, Belgium and Germany - BRACK, Nathalie, Costa, Olivier, Kerrouche, Eric. Numéro spécial de French Politics, Volume 14, Issue 4, 2016.

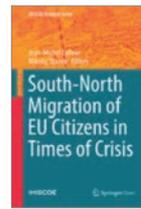
Le soin aujourd'hui



Depuis Claude Bernard jusqu'à la médecine fondée sur les preuves, quelle place la médecine scientifique fait-elle à la clinique et au soin du patient individuel ? De Freud à la prise en charge des vétérans souffrant de stress post-traumatique, en quoi le soin psychique permet-il de mieux comprendre la vie quotidienne avec la maladie et de questionner les critères du « bon soin » bien au-delà de la santé mentale ? De la compassion critiquée par Nietzsche à la reconnaissance de la vulnérabilité et de l'interdépendance des sujets promue par les éthiques du care, quelles sont les valeurs fondatrices du soin ? En quoi les savoirs médicaux, les relations sociales et les choix économiques les mettent-ils à l'épreuve, au point de faire parfois basculer le soin en son envers fait de domination et d'exclusion ?

Le soin. Approches contemporaines - Céline Lefève, Jean-Christophe Mino et Nathalie Zaccai-Reyners. PUF, « Questions de soin ». 2016, 224 pages.

Migration Sud-Nord en temps de crise



Cet ouvrage open-access examine la migration de citoyens européens du Sud vers le Nord de l'Europe à la suite de la crise économique et financière. En combinant une approche quantitative et qualitative, les auteurs mettent en lumière la transformation des flux migratoires au sein de l'Union Européenne et analysent les réponses politiques apportées à ce nouveau phénomène tant par les états de départ que de résidence. Ce faisant, l'ouvrage identifie une série de défis mettant en péril la libre circulation des citoyens européens dans une Europe « post-Brexit ».

L'ouvrage est téléchargeable gratuitement sur le site de l'éditeur : <http://www.springer.com/gp/book/9783319397610>

South-North Migration of EU Citizens in Times of Crisis - Jean-Michel Lafleur et Mikolaj Stanek (eds). Springer. 2017, 224 pages.

L'Héra de Zeus. Ennemie intime, épouse définitive



Dans les dictionnaires de mythologie, la déesse Héra est une épouse irascible et une mère imparfaite face à un Zeus frivole, peuplant le monde grec de ses bâtards. Et, de fait, depuis l'Iliade, l'Olympe retentit des colères d'Héra qui s'emporte contre son époux et pourchasse ses enfants illégitimes, comme Héraclès ou Dionysos. Mais comment rapporter cette image à la dimension culturelle de la déesse souveraine en ses sanctuaires d'Argos, de Samos ou d'ailleurs ? Faut-il y voir la preuve que les mythes et les cultes grecs forment deux ensembles hétérogènes et inconciliables, respectivement la fantaisie de l'imagination et le sérieux des actes de la vie religieuse ? En affrontant ces questions, l'enquête sur l'Héra de Zeus ouvre de nouvelles perspectives pour comprendre la société des dieux et le destin des héros, tels que les Grecs se les représentaient, mais aussi, au-delà du fonctionnement du polythéisme, la configuration du pouvoir dans leurs communautés.

L'Héra de Zeus. Ennemie intime, épouse définitive - Pirenne-Delforge, Vinciane & Pironi, Gabriella. Paris, Les Belles Lettres. 2016, 405 pages.



AGENDA

MODSCAPES, évènement de lancement	20-23 mars	Politecnico di Milano, Milano (IT)	http://modscapes.ulb.be
Cognitive Neuroscience of Memory :The Recollection, Familiarity, and Novelty Detection Conference	23-24 mars	ULg	http://events.ulg.ac.be/rfnworkshop
Comics and Memory : an NNCORE conference	19-21 avril	Het Pand (Gand)	http://comicsandmemory.wordpress.com/
Cycle de Conférences « Ce que le passé dit du présent : discours sur les altérités et violences religieuses »	25 & 27 avril	Collège Belgique Palais des Académies	http://www.academieroyale.be
7 ^{ème} Congrès triennal de l'ABSP	03-04 avril	Mons, UCL-Mons UMons	https://www.absp.be/septieme-congres-triennal-de-labsp-letat-face-a-ses-transformations/
Après-midis de recherche en Science politique sur le thème	3 mai	ULg	http://www.droit.ulg.ac.be/cms/c_331975/fr/les-apres-midi-de-recherche-du-departement-de-science-politique
CoSPoF	17-19 mai	UQAM, Montreal (CA)	http://gite.labunix.uqam.ca/sqsp/congres-annuel-2017/
X ^e Congrès de l'ISNIM	25-28 mai	Rome	http://isnim-sipnei.matematici.com/



Restaurer l'immunité

Permettre à l'organisme de réagir (à nouveau) contre une tumeur, voilà le défi lancé par l'immunothérapie moderne. Si elle a l'aspect de la nouveauté, l'idée est déjà ancienne. Cependant ce sont les développements de nos connaissances en biologie moléculaire, grâce à la recherche fondamentale, qui ont permis de mettre en œuvre les traitements actuels et la mise au point de test efficace. Cette recherche n'est pas terminée loin de là, car comme on le verra pour les médicaments appelés inhibiteurs de checkpoints immunitaires, nous manquons encore de marqueurs prédictifs positifs...

« On a compris il y a 10 ans au moins que les lymphocytes T doivent recevoir des signaux costimulateurs de différents ligands. »

Utiliser l'immunité comme arme contre le cancer est une vieille idée. En effet, c'est en 1893 que William Coley (1862-1936) observe la disparition d'un ostéosarcome, une tumeur osseuse, chez un patient présentant un érysipèle, une infection par *Streptococcus pyogenes*, une bactérie. En remontant dans la littérature, le chercheur américain, qui avait commencé sa carrière comme chirurgien au New York Cancer Hospital, actuel Memorial Sloan-Kettering Cancer Center de New York, a remarqué que Koch, Pasteur et von Behring, avant lui, avaient déjà reconnu des cas similaires de régression tumorale après le même type d'infection. Il a débuté ses expériences avec des bactéries vivantes puis avec des bactéries tuées en raison des effets secondaires. Après quelques succès, Coley réalise une toxine qui porte son nom, mais il arrive en même temps que le développement de la radiothérapie anticancéreuse et son « vaccin » tombe dans l'oubli. Néanmoins, ses observations intéressent Paul Ehrlich qui va théoriser l'apport scientifique empirique de Coley. Ehrlich, en 1909, suggère que les cellules modifiées de l'organisme pouvaient être reconnues et donc éliminées par le corps atteint par le système immunitaire. Entre 1957 et 1970, Lewis Thomas et MacGillane Burnett développent le concept d'im-

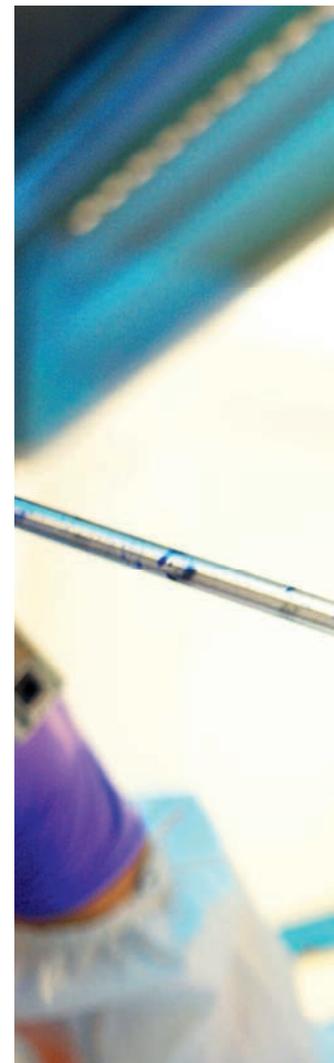
munosurveillance. En d'autres termes, notre système immunitaire nous surveille en permanence et nous protège. C'est le principe sur lequel se base l'immunothérapie.

Quand le système déraile

Malheureusement, ce système d'immunosurveillance, pour efficace qu'il soit, n'est pas sans failles. Lorsque les cellules tumorales échappent au système immunitaire, elles peuvent poursuivre leur développement. La tumeur devient visible, palpable. Sur base du principe de l'immunosurveillance, on peut dire que cet échec résulte d'une part de la capacité des cellules tumorales à échapper au système immunitaire et, d'autre part, à l'incapacité de ce dernier à répondre de manière efficace. A partir de là, il est possible de réfléchir aux moyens thérapeutiques permettant de pallier ce manque d'efficacité.

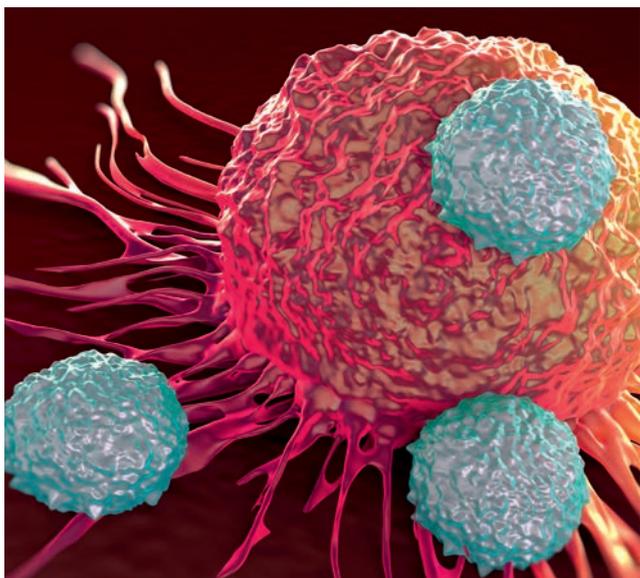
On peut donc imaginer des vaccins thérapeutiques, des adjuvants qui vont aider à la stimulation du système immunitaire, des molécules spécifiques du système immunitaire qui vont lutter contre la prolifération comme les cytokines, des anticorps monoclonaux qui seront capables de bloquer certains récepteurs des cellules tumorales, des infusions de cellules immunitaires dirigées contre la tumeur (les CAR-T cells) et des molécules capables de lever les freins immunitaires imposés par les tumeurs.

Ce sont ces derniers qui ont connu les plus grands développements pratiques. C'est une des avancées majeures de ces dernières années. On a compris il y a 10 ans au moins que les lymphocytes T doivent recevoir des signaux costimulateurs de différents ligands. Ce sont notamment les cellules dendritiques, présentatrices d'antigènes aux cellules immunitaires, qui rendent possible, grâce à la liaison du ligand B7 sur le récepteur CD28 du lymphocyte T, la prolifération lymphocytaire ainsi que la migration des lymphocytes à l'endroit de la lésion. Malheureusement, B7 n'est pas le seul ligand de CD28, l'antigène 4 du lymphocyte cytotoxique, appelé aussi le CTLA4, s'exprime à la surface des lymphocytes T, lorsqu'ils sont activés. Ce CTLA4 est capable de se lier aux ligands B7 de la cellule dendritique et de manière plus forte que CD28. Cela provoque une diminution de la réponse immunitaire.



Ce système de contrôle est très utile afin que la réaction immunitaire ne s'emballer pas. Il s'agit donc d'un mécanisme parfaitement physiologique ; c'est notamment ainsi que l'on évite de développer des maladies auto-immunitaires. Ceci permet d'expliquer au moins en partie pourquoi la réponse immunitaire antitumorale n'est pas aussi bonne qu'on pourrait l'espérer.

C'est ainsi que les chercheurs fondamentalistes ont tenté d'inhiber spécifiquement le CTLA4, grâce à un anticorps monoclonal afin de permettre à la réaction immunitaire de se poursuivre. En effet, en bloquant CTLA4, les lymphocytes peuvent continuer à être activés par les cellules dendritiques. L'ipilimumab mis au point il y a plusieurs années a constitué le chef de file des nouveaux traitements par immunothérapie puisqu'il a été mis sur le marché en 2011, d'abord dans le traitement du mélanome avancé.





« Actuellement, l'heure est à la combinaison de traitements qu'il s'agisse de chimiothérapie et d'immunothérapie et/ou de différents traitements d'immunothérapie. »

Trouver le passe-partout...

Pendant ce temps, les recherches visant à faire sauter d'autres verrous immunitaires ou au contraire augmenter une réaction immunitaire spécifique allaient bon train. En effet, il s'agit de modifier l'équilibre entre, d'une part, les forces qui activent la réaction immunitaire et, d'autre part, celles qui les inhibent. Il « suffit » donc d'agir sur le récepteur ou son ligand en favorisant la réaction si elle augmente l'immunité ou en l'inhibant si l'interaction ligand-récepteur lui est défavorable.

Outre CTLA-4 du côté des inhibiteurs, les chercheurs ont également mis en évidence le PD-1, le récepteur de la mort programmée de la cellule ainsi que de son ligand PD-L1. PD-1 est exprimé par les lymphocytes T activés, empêchant d'attaquer les cellules tumorales, qui présentent le ligand PD-L1. En développant des inhibiteurs de checkpoints immunitaires contre les récepteurs PD-1 ou contre les ligands PD-L1, les chercheurs ont réussi à traiter de nombreux types tumoraux. Si

les premières indications se limitaient aux mélanomes avancés, de plus en plus elles s'étendent non seulement à d'autres types de tumeurs, mais aussi à les utiliser à un stade de plus en plus précoce.

Il faut toutefois pour cela que la tumeur soit immunogène ou qu'elle comporte en son sein des cellules inflammatoires. Ce sont les fameux TIL, Tumor Infiltrating Lymphocytes, par exemple. On comprend aisément qu'en l'absence de lymphocytes, la réaction inflammatoire a peu de chances d'aboutir. C'est un des mécanismes par lesquels certaines tumeurs arrivent à échapper au traitement par inhibiteurs de checkpoints immunitaires. C'est pourquoi d'autres cibles qui régulent le système immunitaire sont envisagées comme OX40, qui est lui un activateur du système immunitaire et dont on pourrait augmenter l'activité avec des anticorps agonistes. Pour augmenter l'infiltration lymphocytaire, certains ont même imaginé de combiner les anti-PD-1/PD-L1 avec des agents qui agissent contre la formation des vais-

seaux sanguins permettant une déstabilisation de celui-ci et ainsi une plus grande perméabilité aux cellules inflammatoires.

A ne pas négliger !

Outre les résistances, les effets secondaires sont parfois aussi au rendez-vous. Parmi eux, il s'agit de l'apparition de réactions auto-immunitaires qui, si elles sont le plus souvent limitées, peuvent prendre des proportions très importantes pour certains patients. Néanmoins, même si les effets secondaires notamment cutanés peuvent s'avérer gênants, plusieurs études ont montré que la qualité de vie des patients reste bonne et un qui vient

de paraître dans la Lancet que cette qualité de vie n'est pas différente de celle qu'éprouvent les patients ayant reçu le placebo.

Toutefois on l'a dit, les défis face aux cancers restent très nombreux et très importants. Il est peu probable qu'une seule stratégie thérapeutique permettra de prolonger durablement la survie sans progression ou sans récurrence de la maladie, voire même de guérir totalement les patients. Actuellement, l'heure est à la combinaison de traitements qu'il s'agisse de chimiothérapie et d'immunothérapie et/ou de différents traitements d'immuno-

« Actuellement, les chercheurs et les cliniciens préfèrent parler d'un faisceau de marqueurs prédictifs plutôt que d'en privilégier un seul. »

thérapie. Une approche est de combiner radiothérapie et immunothérapie, permettant d'obtenir des effets à distance du traitement. C'est ce que les spécialistes appellent l'effet abscopal.

Tous ces moyens sont pour le moment entre les mains des cliniciens (voir encadré « Cancer après cancer ») tentant de déterminer quelle est la meilleure séquence de traitements à administrer. Une fois encore, il est probable que cette séquence puisse être différente d'une tumeur à l'autre, d'une localisation à l'autre voire même d'un patient à l'autre.

Quels facteurs prédictifs ?

Pour le savoir, les fondamentalistes se sont mis en quête du Graal. La biologie moléculaire nous permet de connaître beaucoup au sujet des tumeurs, mais concernant l'immunothérapie dont on parle plus haut, les marqueurs prédictifs font défaut à l'heure de rédiger ces lignes. Actuellement, les chercheurs et les cliniciens préfèrent parler d'un fais-

ceau de marqueurs prédictifs plutôt que d'en privilégier un seul. Il y a quelques années, certains ont cru que l'expression de PD-1 ou de PD-L1 retrouvés dans le stroma tumoral permettait de savoir si la tumeur réagirait aux inhibiteurs ou non. C'est vrai, mais en partie seulement, car une proportion de patients dont les tumeurs n'expriment pas PD-1 ou PD-L1 bénéficient aussi de ces traitements.

La signature de la tumeur par l'interféron gamma est également un facteur positif pour le traitement par anti-PD-1 notamment. Ceci n'étonne pas vraiment même si cela reste une bonne surprise puisque l'interféron gamma est un marqueur de l'existence d'une inflammation, mais surtout un activateur des macrophages, participant aussi la présentation des peptides étrangers aux lymphocytes T. Il s'agit donc d'une molécule cruciale pour l'immunité innée et acquise. Son action est antivirale, immunorégulatrice et antitumorale. L'interféron gamma a une valeur prédictive négative de 100% pour le traitement par

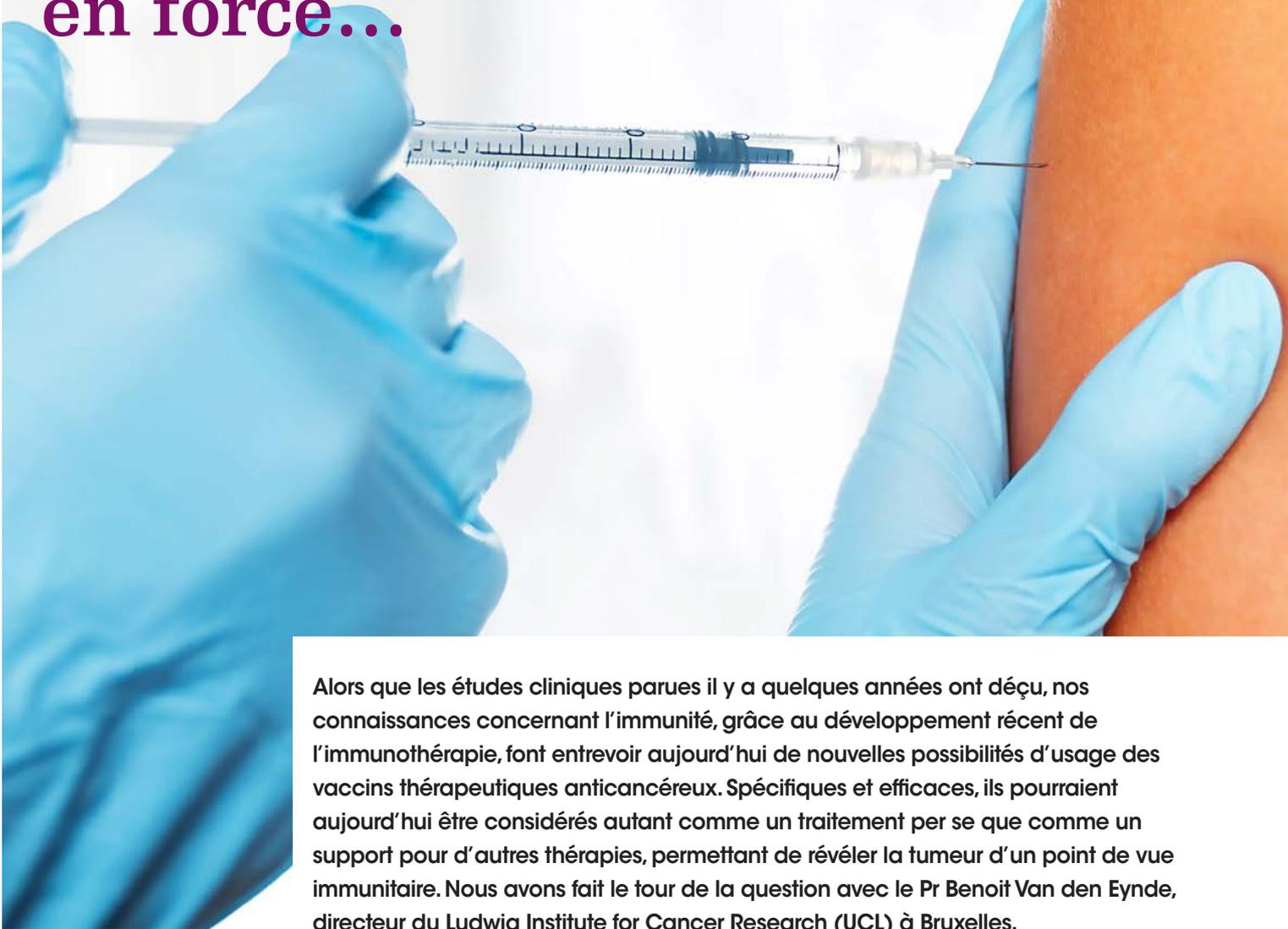
anti-PD-1 et une valeur prédictive positive de 40%. En d'autres termes, l'absence d'interféron gamma signifie presque à coup sûr un échec thérapeutique par anti-PD-1, mais si cet interféron est présent, il n'est pas certain que l'on puisse obtenir une réponse. Actuellement, il semble qu'il est trop tôt pour pouvoir décider sur base de ces marqueurs qui sera traité ou pas par ces médicaments.

La difficulté supplémentaire réside dans le fait que ces marqueurs semblent être à la fois prédictifs et pronostiques. En effet, quel que soit le type de tumeur, sa localisation ou son type, la présence d'un infiltrat inflammatoire augmente les chances de survie du patient. Or si la valeur pronostique d'un marqueur augmente, cela diminue intrinsèquement sa valeur prédictive. Il faut donc attendre que d'autres marqueurs permettent de mieux préciser quels patients pourront le plus en bénéficier et à quel moment...

Pierre Dewaele



Vaccination anticancéreuse : une thérapie qui revient en force...



Alors que les études cliniques parues il y a quelques années ont déçu, nos connaissances concernant l'immunité, grâce au développement récent de l'immunothérapie, font entrevoir aujourd'hui de nouvelles possibilités d'usage des vaccins thérapeutiques anticancéreux. Spécifiques et efficaces, ils pourraient aujourd'hui être considérés autant comme un traitement per se que comme un support pour d'autres thérapies, permettant de révéler la tumeur d'un point de vue immunitaire. Nous avons fait le tour de la question avec le Pr Benoit Van den Eynde, directeur du Ludwig Institute for Cancer Research (UCL) à Bruxelles.

L'idée de pouvoir vacciner de manière thérapeutique des patients atteints de cancer est apparue dès que l'on a su que les tumeurs produisaient des antigènes spécifiques environ au milieu des années 90. « On a découvert en effet, explique Benoit van den Eynde, que le système immunitaire était capable de reconnaître les cellules

cancéreuses et de les tuer in vitro et dans des modèles murins. On a alors tenté de stimuler le système immunitaire avec des cellules dendritiques, des peptides, des virus recombinants, etc. » Les essais cliniques ont démontré que le concept du vaccin pouvait fonctionner. Les réponses cliniques obtenues sur des patients pré-

sentant des mélanomes étendus étaient assez spectaculaires. Les phases 1 et 2 ont démontré des signes d'activité. « Selon les essais, il y avait de l'ordre de 20% des patients qui répondaient, dont 5 à 10% avec une réponse complète de façon durable, ce qui était déjà formidable pour l'époque dans le mélanome métastatique. »



Pr Benoit Van den Eynde, UCL

« La création d'un vaccin personnalisé était jusqu'il y a un an ou deux totalement inimaginable. Avec l'amélioration des techniques de séquençage et la diminution des coûts, c'est aujourd'hui envisageable. »

Les causes de l'échec

Les essais cliniques de phase 3 ont malheureusement donné des résultats négatifs principalement en raison du choix de la plateforme de technologie vaccinale. « Cette plateforme était destinée au départ à réaliser des vaccins anti-infectieux et essentiellement antiviraux. Toutes les études le montrent : les effecteurs les plus importants pour combattre les tumeurs, ce sont les lymphocytes T CD8 cytolytiques. Or, pour les vaccins viraux, ce sont essentiellement des anticorps et des CD4 qui sont produits. Certains pensaient que l'on pourrait passer outre cette difficulté en utilisant un adjuvant puissant. » L'Institut Ludwig à Bruxelles a fourni les antigènes dont MAGE 3 qui est intéressant puisqu'il est spécifique et qu'il est exprimé dans un grand nombre de tumeurs touchant différents organes mélanome, poumons, etc. « L'analyse réalisée a posteriori chez les patients a montré que ceux-ci avaient effectivement produit des CD4 mais pas de CD8 antitumorales », continue-t-il.

De ce fait, la plupart des firmes se sont désintéressées de la production de vaccins thérapeutiques anticancéreux. « Il faut dire que les inhibiteurs de checkpoints immunitaires ont provoqué un tel engouement que les investissements ont été très importants dans ce domaine et avec raison

au vu des résultats obtenus », souligne le spécialiste. Néanmoins, cela a bien confirmé que le système immunitaire était un moyen efficace pour se débarrasser des tumeurs. « Toutefois, on sait aussi que les inhibiteurs de checkpoints immunitaires stimulent de manière non spécifique le système immunitaire, ce qui induit des effets secondaires de nature auto-immunitaire qui nécessitent parfois l'arrêt du traitement », précise-t-il. Pour B. Van den Eynde, c'est un des éléments qui a participé à la réflexion de la remise en route de programmes de vaccins anticancéreux, qui étaient à l'arrêt depuis quelques années.

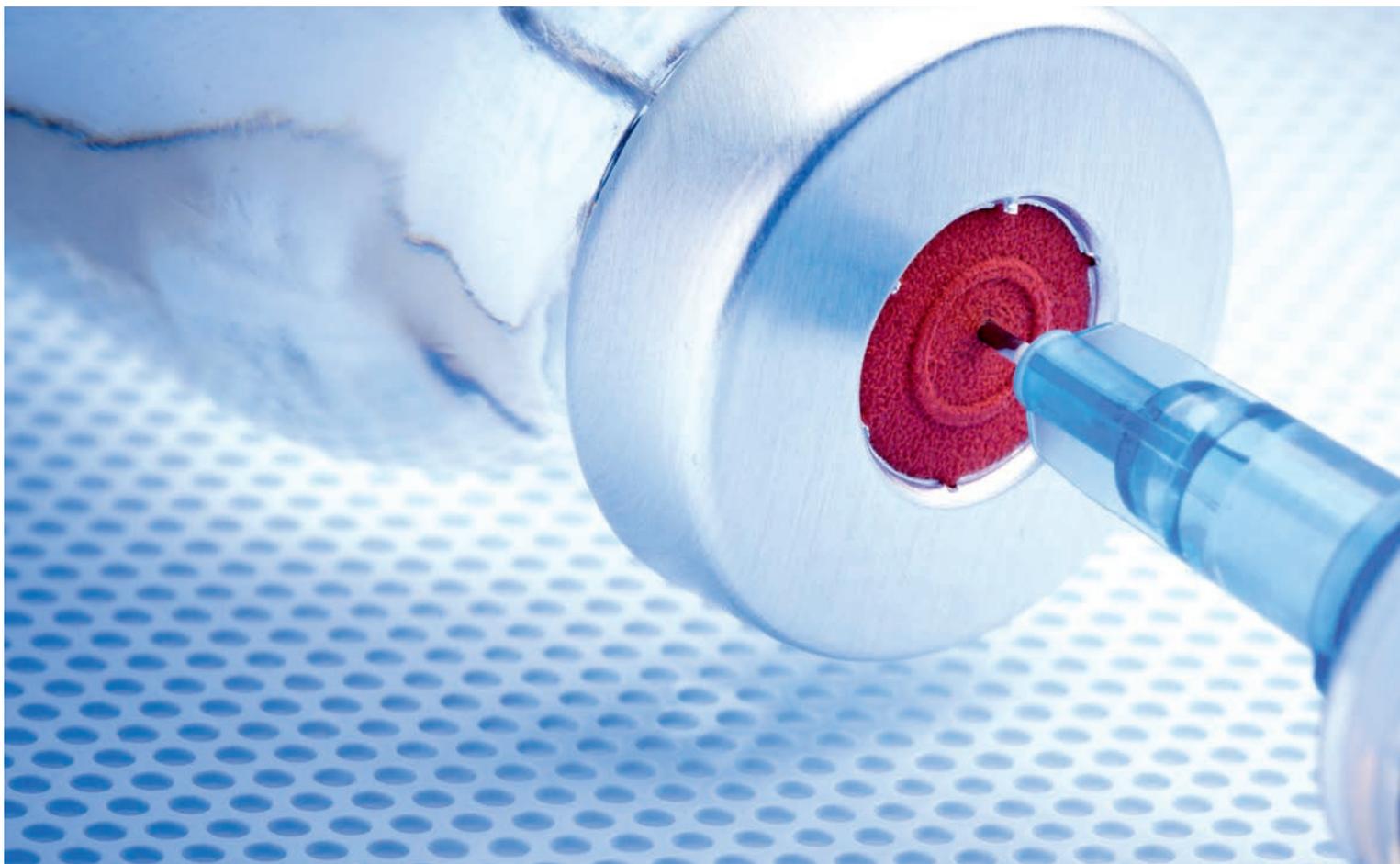
Par ailleurs, les recherches menées chez les non-répondeurs aux anti-PD-1/anti-PD-L1 ont montré que l'absence de réponses satisfaisantes chez certains patients était due à l'absence de lymphocytes anti-tumorales. « Ces patients ne présentent pas de réponses spontanées contre leur tumeur ; c'est ce que l'on appelle des tumeurs froides, non infiltrées par des lymphocytes au départ. Or comme ces inhibiteurs de checkpoints immunitaires fonctionnent en boostant une réponse immunitaire présente, ils ne peuvent pas agir s'il n'y a pas de lymphocytes. » L'induction d'une réponse immunitaire permettrait alors à ces médicaments d'agir efficacement.

Créer des vaccins efficaces

Le meilleur moyen pour induire une réponse de ce type est naturellement le vaccin. Sachant qu'il faut produire essentiellement des lymphocytes T CD8 à partir d'antigènes tumoraux, rien n'empêche de créer alors des vaccins plus efficaces. « Il faut maintenant choisir une plateforme vaccinale permettant de produire des CD8 de manière efficace. Plusieurs possibilités s'offrent à nous. »

Les cellules dendritiques autologues chargées avec des peptides constituent un de ces moyens qui a été testé dans le temps et qui est toujours à l'étude dans certains groupes de recherches, mais c'est difficile à mettre en œuvre d'un point de vue logistique puisqu'il est nécessaire de prélever les cellules du patient et de les cultiver. Toutefois, elle donne des résultats intéressants.

« Une autre approche qui me paraît très prometteuse est celle qui utilise des vecteurs viraux recombinants. Ce sont des virus dans lesquels il est possible d'intégrer le gène d'un antigène intéressant comme MAGE-3. Ce virus va infecter des cellules et va produire l'antigène MAGE-3 qui sera présenté comme un antigène normal qui pourra être associé au MHC-I de manière efficace et ainsi induire une production de CD8. » Le groupe de B. Van den Eynde



a obtenu de bons résultats sur la souris grâce à cette approche. « Le problème avec les vecteurs recombinants est qu'il existe autour du virus une capsid contenant des antigènes viraux. Comme des vaccinations de rappel sont nécessaires, lors de la deuxième injection, cela ne fonctionne plus à cause des anticorps dirigés contre ces antigènes viraux. Il faut donc utiliser un autre virus : c'est ce que l'on appelle le rappel hétérologue viral, avec un autre virus. C'est efficace aussi chez l'homme. » En effet, ce type d'approche est utilisé dans le développement de vaccin contre la malaria et cela fonctionne.

Alors que les vaccins ADN ont été abandonnés maintenant alors qu'ils avaient le vent en poupe il y a une quinzaine d'années, ce sont les vaccins ARN qui semblent être sur le devant de la scène avec de bonnes réponses CD8 tant chez la souris que chez l'homme. « Une autre possibilité est d'utiliser de longs peptides de 20 à 30 acides aminés qui sont capables par un mécanisme encore peu compris de charger sur les MHC-I les petits peptides constituant les antigènes. C'est une approche qui est à l'étude aux Pays-Bas, notamment pour lutter contre le cancer dû à l'HPV. »

Quel antigène choisir ?

A côté de la plateforme proprement dite servant à produire le vaccin, l'antigène qui y est inclus est au moins aussi important. « Tout le monde s'accorde pour dire qu'il est nécessaire d'obtenir un antigène spécifique de la tumeur. Je pense qu'il n'est pas raisonnable d'utiliser des antigènes surexprimés dans les tumeurs et exprimés à un certain niveau dans les cellules normales. Des essais cliniques de thérapie cellulaire adoptive ont été menés avec l'antigène carcino-embryonnaire (CEA) qui est exprimé dans les tumeurs, mais aussi au niveau de l'épithélium colorectal. Le traitement avec ce type d'antigènes a donné lieu chez tous les patients à des syndromes auto-immunitaires sous forme de colites qui ont obligé les investigateurs à arrêter l'étude. »

Il est donc essentiel de réduire la recherche des antigènes à ceux qui sont réellement spécifiques aux tumeurs. « Les antigènes de type MAGE sont de bons candidats puisqu'ils sont exprimés dans les cellules cancéreuses et pas dans les tissus normaux, à l'exception des cellules germinales masculines, mais qui, elles, n'expriment pas les molécules de MHC classe I de surface. L'autre groupe est constitué par ce qu'on appelait avant les antigènes mutés et rebaptisés aujourd'hui comme « néoantigènes ». Ils correspondent à des peptides



« Les recherches menées chez les non-répondeurs aux anti-PD-1/anti-PD-L1 ont montré que l'absence de réponses satisfaisantes chez certains patients était due à l'absence de lymphocytes anti-tumoraux. »



venant d'une région mutée d'une protéine cancéreuse. La spécificité est parfaite, mais la difficulté principale réside dans le fait que ces peptides sont différents d'un cancer à l'autre et d'un individu à l'autre. Il est donc impossible de créer un vaccin identique pour tout le monde. » La création d'un vaccin personnalisé était jusqu'il y a un an ou deux totalement inimaginable. Avec l'amélioration des techniques de séquençage et la diminution des coûts, c'est aujourd'hui envisageable. Encore faudra-t-il trouver la plateforme permettant aux patients de développer des CD8, mais cela ne devrait pas poser de problèmes majeurs. Cependant, on peut se poser la question de savoir si l'hétérogénéité tumorale ne va pas poser un problème. « Je ne le pense pas, car la tumeur qui sera détruite va libérer d'autres

antigènes spécifiques contre lesquels des CD8 spécifiques pourront être produits. Il suffit de démarrer la réaction pour obtenir un phénomène autoentretenu. C'est néanmoins un défi logistique pour que le patient n'attende pas 6 mois son vaccin. Les vaccins à ARN sont, de ce point de vue, plus simples à produire et représentent un avantage. »

Il est donc important de réveiller l'immunité antitumorale de manière spécifique et les vaccins représentent une solution élégante parmi d'autres. « Les vaccins anticancéreux ont donc encore un bel avenir et permettront d'améliorer encore les autres formes d'immunothérapie », conclut le spécialiste bruxellois.

Pierre Dewaele



27 À 53%

Les inhibiteurs de checkpoints immunitaires permettent d'obtenir un taux de réponse globale de 27 à 53% et un taux de contrôle de la maladie de 72 à 89%.

Immunothérapie

Quelles implications pour l'organisation des soins...

« Il serait illusoire de penser que ces nouveaux traitements ne vont pas changer l'organisation des soins dans les centres spécialisés. »



Pr Ahmad Awada, ULB

Pour le Pr Ahmad Awada de l'Institut Jules Bordet de Bruxelles, il ne faut pas seulement s'arrêter aux bénéfices thérapeutiques de l'immunothérapie, mais aussi considérer que ces nouveaux traitements vont modifier profondément la prise en charge des patients.

La démonstration de l'efficacité des inhibiteurs de checkpoints immunitaires dans le mélanome, les cancers pulmonaires non-à-petites-cellules en première ou en deuxième lignes et le cancer du rein a été faite.

« Nous pouvons également ajouter à cette liste le cancer de la vessie et les tumeurs tête-et-cou », explique le spécialiste bruxellois. Les tumeurs présentant un haut taux d'instabilité des microsatellites constituent, selon le Pr A. Awada, une entité spécifique qui dépasse le cancer colorectal. « Les inhibiteurs de checkpoints immunitaires permettent d'obtenir un taux de réponse globale de 27 à 53% et un taux de contrôle de la maladie de 72 à 89%, par exemple. Le taux de contrôle de la maladie est particulièrement important en immunothérapie, car cela prédit l'effet prolongé du traitement. [...] Nous commençons à recevoir des données encourageantes concernant le cancer prostatique, ovarien, mais aussi les cancers du sein triple négatifs et ER- ainsi que dans les tumeurs rares comme les sarcomes, par exemple. »

Ces traitements semblent donc pouvoir agir sur un grand nombre de types différents de tumeurs ; d'autant que de plus en plus de résultats intéressants concernant la combinaison de ces traitements entre eux ou avec d'autres.

PD-L1 : un marqueur ?

Ceci conduit bien entendu à un nombre de questions très nombreuses et très importantes. L'une d'entre elles concerne l'intérêt du biomarqueur PD-L1. Pour Ahmad Awada, il existe une corrélation entre l'expression de PD-L1 et l'efficacité des anti-PD1, mais ce biomarqueur n'est pas parfait et reste dépendant du type de tumeur et du médicament utilisé. « On ne peut pas négliger non plus que la tech-

nique utilisée puisse donner des résultats pour l'expression de PD-L1 faussement négatif. Par ailleurs, l'expression de PD-L1 est un processus dynamique, ce qui pourrait expliquer la variabilité du résultat. » « Le grand avantage de ces molécules est de produire des effets secondaires limités. »

Par ailleurs, les études actuelles avec des résultats préliminaires ont permis de rassurer les cliniciens quant à leur utilisation chez les personnes âgées. De fait, des études présentées à l'ESMO 2016 ont montré tant dans le mélanome que dans le NSCLC les bénéfices étaient consistants et les réponses similaires chez elles à celles qui sont observées chez les patients plus jeunes. De plus pour les patients souffrant d'une maladie auto-immune stable à l'entrée dans l'étude peuvent subir une recrudescence de leur maladie dans 35% des cas, mais elle semble gérable avec des stéroïdes.

Plus de moyens !

Il serait illusoire de penser que ces nouveaux traitements ne vont pas changer l'organisation des soins dans les centres spécialisés.

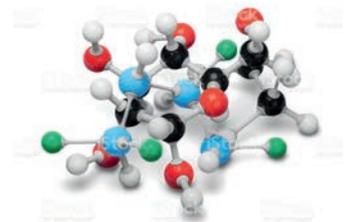
« Je pense que l'immunothérapie moderne nécessite une approche complexe qui ne peut pas être réalisée partout. Il est donc important que les centres académiques et/ou consacrés pour le suivi des cancers se tiennent informés au plus près de ces derniers développements. »

C'est d'autant plus important que le nombre de patients traités par cette approche risque d'augmenter drastiquement au vu du nombre de cancers solides et hématologiques qui pourront être traités pour une longue durée.

« Il y aura aussi nécessité à réorganiser l'approche des patients ambulatoires

avec un nombre accru de consultations ce qui nécessitera du personnel supplémentaire. « Fort heureusement, le nombre de patients survivants à leur cancer augmentera également, avec la nécessité de les suivre de manière multidisciplinaire [...] et donc la nécessité d'intensifier la collaboration interne au sein d'une même institution », conclut le spécialiste.

Pierre Dewaele



« Je pense que l'immunothérapie moderne nécessite une approche complexe qui ne peut pas être réalisée partout. »

Le point sur les cancers gynécologiques

75%
des cancers ovariens
seront découverts
tardivement.

Souvent oubliés, les cancers gynécologiques peuvent être très délétères. Si certains sont découverts tôt, pour d'autres malheureusement le diagnostic est trop tardif et la maladie alors souvent très avancée. L'immunothérapie pourrait bien être une solution pour un certain nombre de patientes. Nous avons interviewé le Dr Christine Gennigens (CHU-Liège) à ce sujet.



Dr Christine Gennigens, ULg

Christine Gennigens est oncologue médicale au CHU de Liège, spécialisée dans le traitement des tumeurs gynécologiques, urologiques et les sarcomes. « *Globalement, on estime que les cancers ovariens et endométriaux concernent pour chacun d'entre eux, environ 800 à 850 nouveaux cas par an en Belgique. Pour le cancer du col de l'utérus, il s'agit de 750 nouveaux cas* », explique la spécialiste liégeoise. Il faut dire que le cancer du col bénéficie d'un dépistage (et même d'une vaccination) permettant de prendre en charge les lésions avant qu'elles ne dégénèrent en cancer. « *Le cancer du col est le plus fréquent dans les pays en développement. En revanche, les cancers de l'endomètre prédominent dans les pays développés et*

sont liés notamment à l'obésité », précise-t-elle. Par ailleurs, il convient de rappeler que 75% des cancers endométriaux seront diagnostiqués à un stade précoce alors que 75% des cancers ovariens seront découverts tardivement. « *Ceci a un impact direct sur la survie des patientes : plus le diagnostic est tardif, plus le pronostic est péjoratif.* »

Approche multidisciplinaire et personnelle

Les traitements sont bien entendu multidisciplinaires et spécifiques d'un organe à l'autre rassemblant chirurgie, radiothérapie et traitements médicaux (hormonothérapie, chimiothérapie et thérapies ciblées). Dans le cancer ovarien, les patientes vont

heureusement répondre à la chimiothérapie dans plus de 80% des cas en entrant même en rémission. « *Toutefois, une grande partie de ces patientes recidiveront, à un moment donné ou à un autre, malgré la chimiosensibilité de départ.* » Cependant, cette récurrence apparaît à des moments différents... Plus la récurrence au traitement est tardive meilleur sera le pronostic. « *Ce sont aussi ces patientes qui répondront le mieux aux traitements ultérieurs. Suivant le moment de la rechute, on choisira l'un ou l'autre traitement, même une chirurgie si la rechute survient après plus de 12 mois et qu'elle reste limitée. Rappelons que les mutations BRCA1 ou 2 peuvent également être présentes dans les cancers ovariens. En cas de rechute et si l'une de ces deux*



CANCER APRÈS CANCER

« Il est très probable que le lien causal entre le virus HPV et le cancer du col favorisera l'action d'un traitement d'immunothérapie (dont les anti-PD-1 ou anti-PD-L1). »

mutations est présente, il est permis de les traiter par un inhibiteur de PARP, qui empêche la réparation de l'ADN et conduit à la mort de la cellule tumorale. Ces traitements sont efficaces, mais réservés uniquement à ces patientes. Il s'agit bien d'un traitement personnalisé.»

Une arme de plus...

L'immunothérapie fait dans ce type de cancers ses premiers pas. Il est très probable que le lien causal entre le virus HPV et le cancer du col favorisera l'action d'un traitement d'immunothérapie (dont les anti-PD-1 ou anti-PD-L1). C'est déjà le cas dans les tumeurs oropharyngées comme on l'a vu par ailleurs. « L'arrivée de l'immunothérapie est une bonne chose, mais il est nécessaire de repositionner ce traitement dans notre arsenal thérapeutique classique », précise Christine Gennigens. « Les études en cours concernant l'immunothérapie dans le cancer ovarien se rapportent essentiellement à des patientes dont le cancer est défavorable. On s'est rendu compte qu'il n'y a pas que « l'immunogénicité » des tumeurs, en tant que telle, qui entrent en ligne de compte. En effet, certains sous-types de tumeurs de l'endomètre (hypermutées ou MSI) répondraient mieux aux traitements par immunothérapie. L'instabilité génomique est, dans ce cas, un facteur plutôt favorable. Avec l'immunothérapie et les progrès en biologie moléculaire émerge le fait que la notion disparaît progressivement : des tumeurs de même type moléculaire même dans des organes différents sont peut-être plus proches que des tumeurs totalement différentes d'un point de vue biomoléculaire dans le même organe. Ce sera donc bien la caractérisation

moléculaire que nous pourrions prendre en compte à l'avenir plutôt que l'organe où se trouve la tumeur primitive. C'est ainsi que nous ciblerons mieux les tumeurs. »

On l'a dit, les **mélanomes** ont été les premiers à être traités par immunothérapie. Ce sont déjà eux qui avaient fait l'objet de toutes les attentions lors des premiers essais de vaccins en raison de leur accessibilité et de l'effet visible d'un traitement. Désormais, il est possible aussi dans le mélanome avancé de combiner un anti-CTLA4 (ipilimumab) et un anti-PD-1 (nivolumab) avec des gains de survie sans progression de la maladie plus importants que pour les thérapies employées seules, mais aussi avec un prix à payer en termes d'effets secondaires plus lourds pour le patient. Cela reste donc réserver à une catégorie bien précise.

A côté des mélanomes, le **cancer pulmonaire**, et essentiellement celui qu'on appelle cancer pulmonaire non-à-petites-cellules est également traitable par ces inhibiteurs de checkpoints immunitaires. Ainsi, l'utilisation du pembrolizumab (un autre anti-PD1) a permis d'obtenir un gain de survie globale de 29% par rapport au traitement de chimiothérapie (docétaxel). Un anti-PD-L1 (atezolizumab), dans un essai de phase 2, a, quant à lui, permis d'obtenir un gain de survie de 27% supplémentaire : 12,6 mois versus 9,7 mois. De plus, le taux d'effets secondaires avec la chimiothérapie est dans ce cas souvent réhibitoire, même si les effets secondaires dus aux anti-PD-1/PD-L1 peuvent être parfois graves.

Par ailleurs, grâce au traitement par inhibiteurs de checkpoints immunitaires, l'espoir est permis de contrôler les tumeurs le plus longtemps possible alors qu'on sait qu'avec la chimiothérapie, le contrôle s'amenuise avec le temps qui passe. L'idée est donc d'utiliser ces médicaments en première ligne et non plus en deuxième ou troisième ligne comme auparavant.

Dans les **mésothéliomes**, dont beaucoup sont liés à l'amiante, plusieurs pistes sont actuellement ouvertes. Cependant, on sait bien que ces tumeurs restent très difficiles à traiter. Des chercheurs ont développé des anticorps monoclonaux chimériques comme l'amatuximab qui est dirigé contre la mésothéline. Cette dernière est produite en grandes quantités par diverses tumeurs comme les mésothéliomes ainsi que les adénocarcinomes du pancréas et de l'ovaire. Des essais cliniques ont eu lieu avec le pembrolizumab permettant d'obtenir un taux de contrôle de la maladie de 76% à 6 mois chez des patients ayant développé des résistances au traitement classique.

Rester attentif

La question qui demeure dans les cancers gynécologiques comme pour les autres tumeurs est celle de savoir où l'immunothérapie se placera. On pourrait imaginer la placer en début de traitement afin de ne pas grever la qualité de vie du patient, puisqu'elle provoque moins d'effets secondaires et qu'elle peut apporter au patient une réponse durable. A contrario, on peut imaginer de les donner après les autres

traitements plus classiques permettant au patient déjà affaibli de recevoir un traitement qu'il supportera mieux. Actuellement, la question n'est pas tranchée, car aucune étude n'a encore permis d'identifier la séquence idéale. Rentrera aussi en ligne de compte, le prix de ces traitements qui sont très coûteux. « Il faut donc être très stratégique dans notre démarche à l'instar d'un joueur d'échecs devant tenir compte de tous les éléments et prévoir plusieurs coups à l'avance. Il est même probable qu'il faudra définir des stratégies personnalisées patient par patient. »

Dans le **cancer rénal**, les résultats sont impressionnants. Non seulement l'immunothérapie permet aujourd'hui des taux de survie sans progression et de survie globale beaucoup plus importants, mais en plus des études montrent que même après progression sous un traitement par immunothérapie, ce dernier reste efficace et permet, s'il est poursuivi dans le cancer avancé du rein et sous certaines conditions, d'augmenter encore la survie globale.

Dans le **cancer de la vessie** aussi, les nouvelles sont bonnes. Des anti-PD-L1, comme le durvalumab, ont permis d'obtenir des taux de réponse objective de 53% même si la tumeur n'exprime pas PD-L1 et de 61% si elle l'exprime.

Dans le **cancer du sein**, les résultats apparaissent plus mitigés. Cependant, comme pour tous les cancers, la présence de lymphocytes améliore le pronostic. Dans les cancers mammaires que l'on dit triple négatifs (TNBC), différentes études montrent le bénéfice du traitement par anti-PD-1. Même s'il reste modeste, il est important car les cliniciens sont assez démunis face à ce type de cancers qui ne présentent pas de sensibilité aux anti-HER2 comme le trastuzumab, ni à l'hormonothérapie. La combinaison entre un anti-PD-L1 et la chimiothérapie, le Nab-paclitaxel, a permis d'obtenir un taux global de réponse de plus de 41% et, chez les patientes ayant reçu le traitement en première ligne, de 66%. Dans le cancer du sein métastatique TNBC, les données semblent similaires.

Dans le **cancer du sein**, les résultats apparaissent plus mitigés. Cependant, comme pour tous les cancers, la présence de lymphocytes améliore le pronostic. Dans les cancers mammaires que l'on dit triple négatifs (TNBC), différentes études montrent le bénéfice du traitement par anti-PD-1. Même s'il reste modeste, il est important car les cliniciens sont assez démunis face à ce type de cancers qui ne présentent pas de sensibilité aux anti-HER2 comme le trastuzumab, ni à l'hormonothérapie. La combinaison entre un anti-PD-L1 et la chimiothérapie, le Nab-paclitaxel, a permis d'obtenir un taux global de réponse de plus de 41% et, chez les patientes ayant reçu le traitement en première ligne, de 66%. Dans le cancer du sein métastatique TNBC, les données semblent similaires.

Les **cancers gynécologiques** font l'objet d'un article à part entière.

Enfin, les **cancers colorectaux** peuvent être traités également par ce type de thérapie, mais tous ne répondent pas de la même façon. Depuis 2012, on sait que 16% de ces tumeurs présentent des hypermutations et donc un grand nombre d'antigènes potentiels pouvant être la cible du système immunitaire. C'est le cas chez les patients souffrant d'un syndrome de Lynch. Pour les 84% restants, elles semblent répondre assez peu ; il y a donc des possibilités pour une amélioration de la prise en charge grâce à des combinaisons originales d'inhibiteurs de checkpoint immunitaire entre eux ou avec d'autres antitumoraux.



Pierre Dewaele

Stéphanie Liénart

Les promesses de l'immunothérapie

En 2016, Stéphanie Liénart, étudiante doctorante dans le laboratoire du Pr Sophie Lucas, a été remarquée par les organisateurs du Télévie. Ils l'ont donc choisie pour lui attribuer un « Award d'honneur », car ses recherches en immunothérapie contre le cancer semblent une piste intéressante. Ils l'encouragent donc à poursuivre, avec tout son laboratoire de l'Institut De Duve, dans cette orientation porteuse d'espoir. Portrait de cette jeune chercheuse.

C'est dès la fin de ses secondaires que Stéphanie Liénart a découvert qu'elle voulait travailler dans le domaine des sciences biomédicales.

« Au départ, c'est grâce à mes professeurs de biologique de 5^e et 6^e secondaires. Ils étaient passionnants et m'ont transmis leur enthousiasme. J'ai toujours été intéressée par les matières scientifiques, voulu comprendre le fonctionnement du corps humain. Aussi, au moment de choisir la voie que j'allais suivre à l'université, j'ai cherché dans ce domaine ; mais je ne voulais pas être médecin ou autre professionnel de la santé. C'est au cours d'un salon que j'ai découvert l'existence des

sciences biomédicales. J'ai vite compris que cela correspondait à mes attentes. Mais aussi que les débouchés qui pourraient s'offrir se trouveraient soit dans le domaine de la recherche académique, soit dans la recherche industrielle », explique-t-elle.

Une succession de rencontres

Une fois à l'université, c'est encore le hasard des rencontres qui vont la guider.

« En première année de baccalauréat, mon professeur de biologie organisait un stage d'été sur le fonctionnement d'un laboratoire de recherche. Nous n'étions que quatre à le suivre pour trois professeurs ! Cela facilite les échanges ! C'était particulièrement instructif et passionnant. Un jour, un des professeurs m'a présentée Pierre Coulié chez qui, par la suite, j'ai suivi un stage extra-académique. Ensuite, c'est Pierre Coulié qui m'a présentée à Sophie Lucas, qui est devenue à son tour mon promoteur de thèse de doctorat, thèse qui a pour sujet l'immunothérapie... », poursuit la jeune chercheuse.

L'immunité, notre première arme

L'immunothérapie est certainement la piste qui suscite, à l'heure actuelle, le plus d'espoirs. Car notre système immunitaire n'a pas pour unique fonction de se débarrasser des bactéries, virus et autres intrus qui provoquent des maladies : il est également capable de détruire les cellules

cancéreuses, cellules de notre propre organisme qui défilent et agissent de manière incontrôlée. Et c'est ce qu'il fait tous les jours, tant que les cellules cancéreuses n'ont pas encore développé des parades pour lui résister.

Les lymphocytes T peuvent reconnaître et supprimer les cellules tumorales. Mais pour une raison encore mal comprise, la tumeur est capable de paralyser ces lymphocytes T. C'est pourquoi on qualifie l'environnement tumoral d'immunosuppresseur. Dans le laboratoire de Sophie Lucas, Stéphanie Liénart essaye de comprendre quels sont les éléments de l'environnement tumoral capable de bloquer les lymphocytes T afin de trouver un moyen d'augmenter l'efficacité de la réponse immunitaire anti-tumorale. La piste qui est suivie est celle des lymphocytes T régulateurs : les Tregs.

Ni trop, ni trop peu

Ces Tregs jouent un rôle essentiel pour notre organisme : ils régulent la réponse immunitaire.

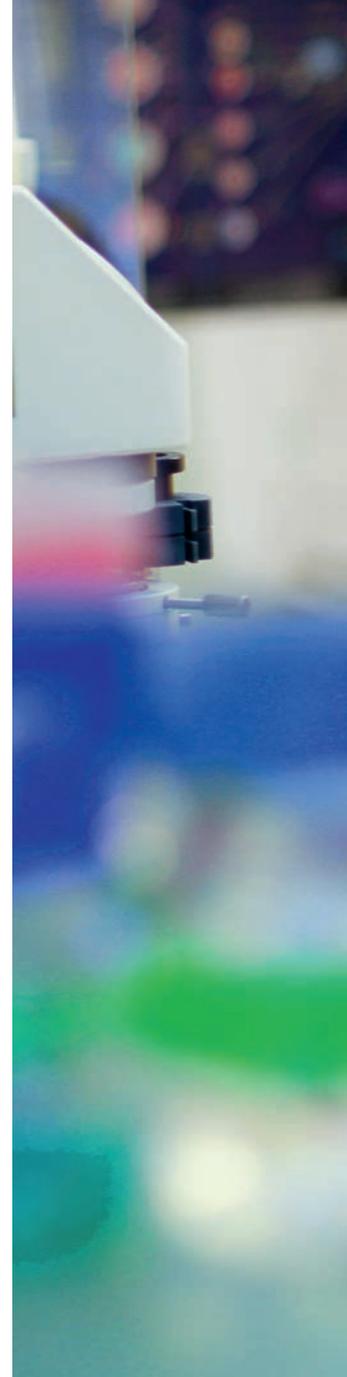
« Ils nous protègent du développement de maladies auto-immunes en inhibant les réponses immunitaires inappropriées et excessives qui font que le système immunitaire se retourne contre des cellules saines de l'organisme. Les lymphocytes T régulateurs sont un frein interne au sein du système immunitaire, pour éviter qu'il ne s'emballent », explique Stéphanie Liénart.

Mais dans le cancer, on constate que les Treg réagissent trop

« Ils vont freiner des réponses immunes souhaitables, celles des lymphocytes T anti-tumoraux, ce qui laisse dès lors le champ libre au développement des cellules cancéreuses et à leur prolifération. Le mécanisme par lequel les lymphocytes T régulateurs agissent n'est pas encore bien connu. Nous cherchons à le comprendre et à l'inhiber face aux cellules cancéreuses ou à les stimuler dans le cas des maladies auto-immunes. »

Autrement dit, il s'agit de trouver un juste milieu ; sinon, on court le risque de se voir confronté à des effets secondaires potentiellement dramatiques. « Stimuler l'action des lymphocytes T anti-tumoraux face à des cellules cancéreuses peut provoquer l'apparition de maladies auto-immunes. »

« Stimuler l'action des lymphocytes T anti-tumoraux face à des cellules cancéreuses peut provoquer l'apparition de maladies auto-immunes. »





Meilleure chercheuse

Pour arriver à ce juste milieu, il est nécessaire de bien comprendre les mécanismes qui sous-tendent l'action des Tregs.

« La protéine GARP, présente à la surface des Tregs, joue un rôle important dans la production du TGF-beta, une cytokine très immunosuppressive qui bloque les lymphocytes T anti-tumoraux. Agir au niveau de GARP, inhibera les Tregs. Des anticorps anti-GARP humains ont été utilisés dans un modèle murin. Nous avons vu que ceux-ci ont effectivement inhibé la production de TGF-beta par les Tregs humains, ce qui a inhibé leur fonction dans ce modèle. Maintenant, nous devons faire le même travail pour savoir si des anticorps anti-GARP pour inhiber les Tregs peuvent favoriser le rejet de tumeurs chez ces souris. »

Et après ?

Mais bien que prometteuse, cette voie de recherche ne va pas faire l'objet dans l'immédiat d'un traitement anti-GARP. Les études pré-cliniques nécessaires pour objectiver leur efficacité et leur innocuité sont en cours.

Mais tout cela sera pour plus tard... D'ici là, Stéphanie Liénart défendra sa thèse de doctorat dans le courant de cette année 2017.

Qu'envisage-t-elle par la suite ?

« Différentes opportunités s'ouvrent à moi. Soit rester dans la recherche académique, mais pour cela, demande d'effectuer un ou plusieurs post-docs à l'étranger afin d'acquérir une plus grande expérience, pour à terme essayer de monter ma propre équipe. Cela demande donc des

sacrifices personnels, familiaux, et donc d'importants aménagements... Sinon, je peux également me tourner vers l'industrie, avant ou après un post-doc. Je verrai, je ferai mes choix plus tard ».

Après sa thèse, Stéphanie passera le relai à de nouveaux jeunes doctorants. Elle se considère comme un maillon d'une chaîne, faite de personnes qui ont pour but de faire avancer la recherche, et transmettre leur expérience aux suivants.

Carine Maillard

« Le mécanisme par lequel les lymphocytes T régulateurs agissent n'est pas encore bien connu. Nous cherchons à le comprendre et à l'inhiber face aux cellules cancéreuses ou à les stimuler dans le cas des maladies auto-immunes. »

Télévie 2017

Les coulisses du séminaire



Le Télévie, cette grande opération de solidarité, a permis d'ouvrir ce monde hermétique qu'est celui de la recherche contre le cancer. Durant l'année, différentes actions sont menées afin de conscientiser le grand public à la nécessité de soutenir la recherche fondamentale biomédicale. Pour pouvoir faire avancer la connaissance, les chercheurs doivent aussi se rencontrer; c'est le but du séminaire Télévie organisé chaque année depuis 18 ans.

Le 8 décembre 2016, l'UCL accueillait le 18^e séminaire scientifique « Télévie » organisé par le F.R.S.-FNRS. Loin des spots et des plateaux de télévision, ce séminaire fédère quelque 200 chercheurs en oncologie de la Fédération Wallonie-Bruxelles et assure la circulation des idées. Et qui sait, les traitements de demain.

À tour de rôle, l'ULB, l'ULg et l'UCL hébergent la journée dédiée aux chercheurs du Télévie. « Pour les chercheurs, ce séminaire est absolument essentiel. Il est l'occasion de se rencontrer et de préparer de nouveaux projets qui permettront d'aller encore plus loin », se réjouissait Jean-Christophe Renauld, professeur et pro-recteur à la recherche à l'UCL.

La matinée fut consacrée aux séances plénières qui ont mis particulièrement l'accent sur les essais cliniques, car la recherche même fondamentale n'est pas dissociée du patient. L'après-midi, les doctorants ont exposé, lors de workshops thématiques, les enjeux et les résultats de leurs recherches.

« Cette double configuration permet aux jeunes chercheurs à la fois de consolider leur culture générale sur la thématique du cancer et de discuter concrètement de problèmes de méthode ou d'outils dans un cadre moins impressionnant que ne l'est celui d'un auditoire », analyse Pierre Coulie, professeur ordinaire à l'UCL et co-organisateur de la journée. « Cette expérience est aussi une étape importante de leur formation : il faut réaliser un poster scientifique, respecter un timing, s'exprimer en anglais, poser et répondre à des questions. C'est une excellente préparation aux congrès internationaux ».

Entre la séance plénière et les workshops, place aux posters. « Devant un poster, on se rend compte que la recherche d'un autre peut être utile à son propre projet. Il ne nous est plus permis d'être individualiste aujourd'hui : il y a tellement d'aspects dans la recherche que l'expert le plus doué est incapable de les maîtriser tous. », estime le Pr Arsène Burny, le président de la Commission Télévie.

100% de réussite ?

« Chaque année on progresse », assure Jean-Christophe Renauld. « Chaque année on voit que des patients pour lesquels on n'avait a priori pas d'espoir peuvent être guéris par les nouvelles techniques qui se mettent en place aujourd'hui ».

S'il n'est pas permis de rêver du développement d'un « vaccin anti-cancer », Arsène Burny mise tout de même sur les 100% de réussite dans la lutte d'un cancer déclaré : « quand on comprend une maladie, on est capable de la combattre. Or, cette maladie, on la comprend de mieux en mieux ».

« Il faut se dire que quand on a commencé en 1989, la leucémie était une maladie dite inguérissable. Aujourd'hui, on guérit 90 à 92% des enfants qui la développent. Cette évolution autorise tous les espoirs. Alors bien sûr, 92%, ce n'est pas assez. Il nous faut les 100%. La recherche continue ».

« Nos jeunes chercheurs sont merveilleux, j'ai pleinement confiance en eux », conclut Arsène Burny.

Céline Rase



« Nos jeunes chercheurs sont merveilleux, j'ai pleinement confiance en eux. »



« On voit que des patients pour lesquels on n'avait pas d'espoir peuvent être guéris par les nouvelles techniques qui se mettent en place aujourd'hui. »



Une glue qui bloque les lymphocytes T



Pour réussir à se multiplier sans se faire attaquer par le système immunitaire, les cellules tumorales engluent la surface des lymphocytes T, les empêchant ainsi d'assurer leur rôle de défense immunitaire. Un mécanisme que Benoit Scheid et Pierre van der Bruggen ont pu quantifier à l'aide de la microfluidique.

S'il est une collaboration scientifique improbable, c'est bien celle-ci ! En effet, rien ne prédisposait Benoit Scheid, Chercheur qualifié F.R.S.-FNRS à l'Université Libre de Bruxelles (ULB) en physique des fluides et Pierre van der Bruggen, chercheur en immunologie du cancer à l'Institut de Duve et l'Institut Ludwig (UCL) à travailler ensemble. Rien mis à part un lien familial : le second est l'oncle du premier...

« Lors d'un repas de famille, nous nous sommes dit que ce serait chouette de pouvoir travailler un jour ensemble et nous avons discuté de nos projets de recherches les plus récents », se souvient Benoit Scheid.

« Pour concrétiser nos intentions, nous nous sommes réunis peu de temps après cette discussion à l'ULB et nous sommes rapidement arrivés à la conclusion que la microfluidique permettrait d'estimer l'adhésion entre les lymphocytes T et les cellules tumorales. Et ainsi confirmer le mécanisme de dysfonctionnement des lymphocytes T infiltrant les tumeurs humaines mis en évidence par les travaux de Pierre. »

« En conditions normales, lorsqu'une cellule tumorale entre en contact avec un lymphocyte T, ce dernier réorganise de nombreux récepteurs de membrane, entre autres LFA-1 une molécule d'adhérence, pour former une zone de contact spécialisée entre les deux cellules. Cette zone est indispensable pour que le lymphocyte T libère des cytokines et d'autres composés capables de tuer la cellule tumorale. Sauf que certaines cellules tumorales contrecarrent ce système à l'aide de galectine qui de par sa structure vient engluer la surface des lymphocytes T. Résultat : celui-ci est incapable de recruter suffisamment de LFA-1 et de finaliser la formation d'une zone de contact correcte. Le mécanisme permettant de tuer la cellule tumorale est alors bloqué », explique Benoit Scheid, répercutant ce que son oncle lui a enseigné.

Une glue pour tromper le système immunitaire

Au cours de leurs recherches, Pierre van der Bruggen et son équipe ont en effet constaté que le mécanisme de dysfonctionnement des lymphocytes T infiltrant les tumeurs était étroitement lié à la présence en surface de galectine sécrétée par les cellules tumorales. La galectine, cette sorte de glue moléculaire, est une protéine produite en grande quantité par de nombreuses tumeurs dont celles impliquées dans les cancers du pancréas, des ovaires et du côlon.

Un sucre efficace pour activer les lymphocytes T ?

Mais ce n'est pas tout ! Le chercheur de l'UCL et ses collègues avaient déjà observé la possibilité d'enrayer ce mécanisme de défense des cellules tumorales à l'aide d'un sucre baptisé IacNAC ou d'anticorps anti-galectine. Plus précisément, lorsque les cellules tumorales et les lymphocytes



« LA PIZZA NEWTONNIENNE », DE BENOIT SCHEID

Ce n'est pas la première fois que Benoit Scheid sort des sentiers battus et de la recherche traditionnelle en microfluidique. Lors de ses deux années passées à l'Université d'Harvard, il s'est même intéressé aux... pizzas ! « J'ai écrit un article baptisé « La pizza Newtonienne » avec le directeur du laboratoire où je travaillais et un professeur d'Oxford en année sabbatique. Nous nous sommes inspirés du pizzaiolo préparant sa pâte en la faisant tourner et sauter au-dessus de sa tête pour réfléchir aux forces centrifuges et à l'étirage axisymétrique d'une matière visqueuse qui permettait à la pâte de prendre la forme souhaitée ».



Pr Benoit Scheid, ULB



Pr Pierre van der Bruggen, UCL



LA MICROFLUIDIQUE, DE QUOI S'AGIT-IL ?

La microfluidique est l'art de manipuler des fluides à l'échelle sub-millimétrique - c'est-à-dire les fluides circulant dans des canaux d'écoulement mesurant au plus quelques centaines de micromètres et dont les volumes se mesurent en nanolitres.

« Cette discipline nous permet de manipuler des liquides à très petite échelle, et de concevoir des micro-laboratoires sur puces. Ses applications sont particulièrement intéressantes pour l'industrie chimique et pharmaceutique, pour la bio-ingénierie ou encore la recherche médicale comme le montre le présent exemple. »



UNE COLLABORATION PRÉCIEUSE

Cette recherche originale et inattendue met en évidence l'importance d'établir des ponts entre des domaines de recherche très éloignés sans aucun lien apparent : « Nos résultats démontrent que bien que très différentes, la microfluidique et l'immunologie s'associent efficacement et permettent d'obtenir des résultats novateurs. Ce n'est évidemment pas la seule association scientifique surprenante aussi intéressante mais la manière de les initier n'est pas toujours évidente à identifier. »

T se retrouvent dans un milieu enrichi de ce sucre, la galectine se détache de la surface des lymphocytes qui se remettent à fonctionner normalement face aux cellules tumorales. En cause ? L'affinité entre ce sucre et la galectine qui empêche celle-ci de jouer son rôle de « glue ». En s'attachant à la galectine, ce sucre inhibe donc le processus de défense mis en place par les cellules tumorales...

Une preuve de plus par la microfluidique

Restait à observer et quantifier l'effet du traitement au lacNAC sur l'efficacité de l'adhérence médiée par LFA-1.

« Lorsque Pierre est venu avec cette histoire d'adhérence, je me suis dit qu'il était possible de réaliser une expérience simple afin d'observer ce phénomène à l'échelle microscopique. En pratique, il s'agissait de travailler dans un canal de

140 microns de hauteur dont on avait préalablement traité les parois d'anticorps pour ancrer des cellules tumorales colorées en rouge. Une fois les parois couvertes de cellules tumorales, nous avons inséré des lymphocytes T colorés en vert, tantôt traités à l'aide de ce fameux sucre lacNAC, tantôt pas. Les lymphocytes se sont naturellement liés aux cellules tumorales. Enfin, nous avons généré un écoulement dans le canal. »

Progressivement, les chercheurs ont augmenté le débit de cet écoulement et compté à l'aide d'un microscope confocal le nombre de couples « lymphocyte T vert-cellule tumorale rouge » qui restaient accrochés.

« Cette expérience nous a permis de constater que la force d'adhérence entre les deux types cellulaires est plus importante quand les lymphocytes sont traités et donc dépourvus de galectine. En effet, lorsqu'ils ne le sont pas, le couple adhère

moins bien et les lymphocytes sont éliminés par l'écoulement à des débits plus faibles que lorsqu'ils sont traités. Ces observations apportent une preuve supplémentaire à l'hypothèse avancée par Pierre et ses collaborateurs », s'enthousiasme Benoit Scheid.

Un dysfonctionnement superficiel

Les résultats obtenus par les chercheurs et publiés dans Nature Communications, permettent de confirmer deux choses importantes :

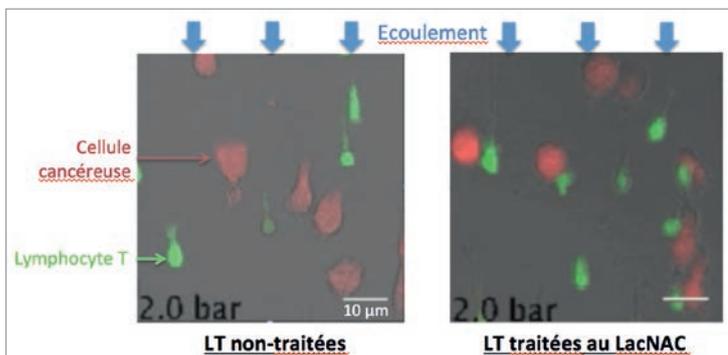
- D'une part, il s'agit d'un dysfonctionnement superficiel et pas d'un dysfonctionnement intrinsèque au lymphocyte T.
- D'autre part, ils suggèrent que des médicaments qui luttent contre la galectine pourraient améliorer les stratégies cliniques d'immunothérapie qui activent les lymphocytes T.

Des simulations numériques offrent des résultats quantitatifs

En complément des observations expérimentales, le chercheur a eu recours à des simulations numériques afin d'obtenir des valeurs précises pour ces forces d'adhésion.

« Cette association numérique/expérimentale a permis d'obtenir des résultats quantitatifs sur un grand nombre de couples lymphocyte T-cellule tumorale, et d'en déduire avec précision les forces d'adhésion en jeu – qui se mesurent ici en nano-Newton –, ce qui n'aurait pas été possible avec les techniques classiquement utilisées en immunologie qui offrent généralement des réponses qualitatives », conclut le spécialiste en microfluidique.

Elise Dubuisson



PLUS D'INFOS

Anne-Elisabeth Petit, Nathalie Demotte, Benoit Scheid, Claude Wildmann, René Bigirimana, Monica Gordon-Alonso, Javier Carrasco, Salvatore Valitutti, Danièle Godelaine & Pierre van der Bruggen. A major secretory defect of tumour-infiltrating T lymphocytes due to galectin impairing LFA-1-mediated synapse completion. Nature Communications 7, 12242 (2016)



Benoit Scheid, PhD
Chercheur qualifié F.R.S.-FNRS
TIPs, ULB
bscheid@ulb.ac.be



Pierre van der Bruggen, PhD
Institut de Duve, UCL
pierre.vanderbruggen@uclouvain.be

Les lipides : leur rôle étonnant dans les cellules cancéreuses



Pr Olivier Feron, UCL

« En perturbant le métabolisme de la glutamine ou des acides gras, nous sommes parvenus à bloquer la croissance tumorale chez la souris. »

Les cellules cancéreuses, pour survivre, proliférer et métastaser, ont besoin de se nourrir. Elles puisent pour cela dans l'organisme le sucre, les protéines, les lipides et l'oxygène nécessaires. L'équipe du Pr Olivier Feron et en particulier le chercheur postdoctorant Cyril Corbet, du Pôle de pharmacologie et de thérapeutique de l'Institut de recherche expérimentale et clinique de l'UCL, ont ainsi précisé le rôle des lipides, menant à deux découvertes majeures.

Les cellules cancéreuses puisent leur énergie dans les glucides, protéines et lipides. Par ailleurs, elles ont aussi besoin d'oxygène qu'elles prélèvent dans le sang pour optimiser l'extraction de l'énergie au départ de ces sources nutritives. Les cellules cancéreuses ont des besoins énergétiques très importants, du fait de leur métabolisme très actif : c'est donc toujours au détriment des cellules du tissu qui les héberge, qu'elles captent « la nourriture » dont elles ont besoin.

Les cellules cancéreuses disposent de différentes options pour obtenir nutriments et oxygène en suffisance.

« Elles améliorent la captation des ressources nécessaires à leur croissance en induisant la formation de nouveaux vaisseaux sanguins, un processus appelé angiogenèse. Une deuxième solution est d'aller chercher ailleurs les substrats qu'elles ne trouvent pas sur place, comme si la recherche d'un environnement plus propice les poussait à essaimer dans l'organisme (métastases). Dans notre recherche, nous avons étudié une troisième option : l'adaptation métabolique. Car certaines cellules cancéreuses, faute d'oxygène, s'adaptent en utilisant en priorité des ressources moins dépendantes de l'oxygène. » explique Olivier Feron. C'est là le point de départ d'une double découverte...

Talon d'Achille

Les cellules cancéreuses adaptent leur métabolisme et se tournent préférentiellement vers le glucose. Mais comme elles ne dispose pas d'une quantité suffisante d'oxygène pour extraire toute l'énergie disponible du glucose, une bonne partie est gaspillée.

« Les cellules cancéreuses, pour soutenir leur croissance, doivent donc en consommer en très grandes quantités de glucose. Et cette consommation effrénée présente un gros inconvénient : car plus une tumeur utilise du glucose, plus elle s'acidifie », poursuit le chercheur.



Equipe d'Olivier Feron

Cette simple observation est à l'origine de la découverte d'Olivier Feron et de son équipe récemment publiée dans la prestigieuse revue *Cell Metabolism*.

« Nous avons observé que les cellules tumorales survivent idéalement dans un environnement dix fois plus acide que les cellules normales mais pas au-delà. Nous avons donc cherché à comprendre ce phénomène et ce qu'il implique. Il s'avère que lorsqu'un certain taux d'acidité est atteint, les cellules tumorales cessent de consommer du glucose pour se tourner vers les lipides qu'elles vont dégrader dans les mitochondries. Elles trouvent ainsi, dans les acides gras, le substrat nécessaire pour leur fournir l'énergie dont elles ont besoin pour proliférer sans accroître l'acidité ambiante qui leur serait fatale. »

Acides gras et acides aminés

Dans leur étude, les chercheurs ont constaté que l'acidité induisait une grande consommation d'acides gras par les tumeurs, mais pas seulement : celles-ci utilisent aussi beaucoup de glutamine, un acide aminé très présent dans le sang. Et pour cause...

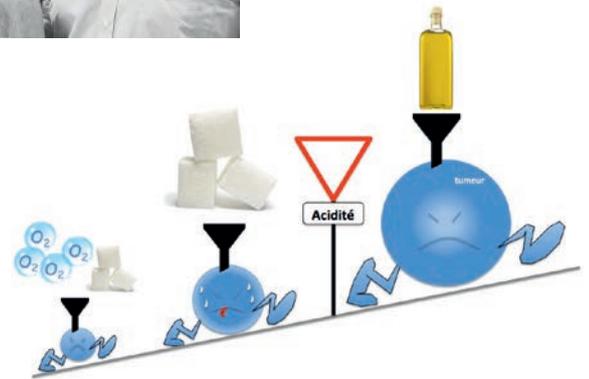
« Outre une source d'énergie, les cellules cancéreuses ont besoin de lipides et de protéines pour la formation de nouvelles membranes et différents composants de

la machinerie biologique. Comme les lipides prélevés à l'extérieur de la cellule sont essentiellement utilisés pour produire de l'énergie, les cellules cancéreuses vont faire une chose très étonnante : elles vont capter les acides aminés (la glutamine) non seulement pour produire des protéines mais aussi pour les transformer en acides gras ! Autrement dit, une même cellule est capable à la fois de capturer les acides gras à l'extérieur pour en extraire de l'énergie, et d'en synthétiser d'autres pour fournir les briques nécessaires à la croissance cellulaire. C'est une caractéristique propre aux cellules cancéreuses, car les cellules saines sont capables de faire soit l'un, soit l'autre, mais pas les deux en même temps. »

Traitements possibles ?

Cet atout pour les cellules tumorales est également une faiblesse qui permet d'imaginer de nouvelles pistes de traitement !

« En perturbant le métabolisme de la glutamine ou des acides gras, nous sommes parvenus à bloquer la croissance tumorale chez la souris. Nous cherchons également aujourd'hui à identifier des composés cytotoxiques partageant certaines caractéristiques structurales avec les acides gras ; ils pourraient être exploités, vu l'appétence des cellules tumorales pour les acides gras, à des fins



thérapeutiques. Une autre piste consiste à inhiber l'entrée des acides gras dans les cellules tumorales. Dans le domaine cardiovasculaire, de tels inhibiteurs sont déjà utilisés en particulier chez les insuffisants cardiaques. Ces traitements sont sur le marché depuis plusieurs années et ont donc déjà fait la preuve de leur innocuité, ce qui pourrait faire gagner un temps précieux pour initier des premiers essais cliniques chez des patients atteints d'un cancer. Nous travaillons aujourd'hui à prouver dans nos modèles que ces médicaments sont des traitements antitumoraux en puissance. Ces données devraient convaincre les firmes qui produisent ces médicaments de les tester en clinique dans une nouvelle indication. »

Acides gras et alimentation ?

Mettre le doigt sur le besoin des cellules cancéreuses en acides gras a incité la grande presse à immédiatement établir un lien avec une alimentation grasse, qui offrirait la « nourriture » nécessaire aux cellules cancéreuses pour grandir et se multiplier. Mais qu'en est-il réellement ?

« Concrètement, notre équipe n'avait pas pour projet d'investiguer cette voie et notre première réaction a été celle de la prudence. Prévention et traitement sont deux entités distinctes. Je m'explique, une alimentation trop riche en graisses augmente certainement les risques de développer un cancer et donc justifie des mesures de prévention basées sur une alimentation équilibrée riche en fruits et en légumes. Notre travail, quant à lui, s'entend lorsque la maladie est installée

et si influence de l'alimentation il y a, cela implique dès lors que nous pourrions agir sur l'évolution de la maladie en modifiant nos habitudes alimentaires, voire en introduisant certains aliments à visée thérapeutique. Notre curiosité a toutefois été piquée au vif et nous avons aujourd'hui initié une étude avec l'équipe d'Yvan Larondelle à l'UCL pour explorer ce concept avec les outils moléculaires et biochimiques qui sont les nôtres. »

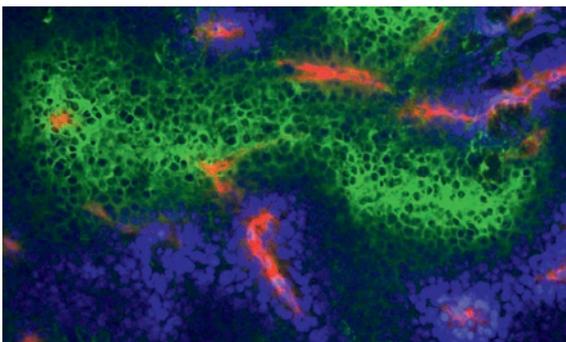
Cette double découverte d'Olivier Feron et d'un jeune chercheur post-doctorant, Cyril Corbet, a été possible grâce à un financement provenant de la Fondation contre le Cancer, le Fonds Maisin, le FNRS et le Télévie. Et comme cette recherche fondamentale est aujourd'hui porteuse d'espoir d'un nouveau traitement du cancer, il convient d'également souligner le sponsoring de la Région Bruxelles Capitale (Innoviris) et la Région Wallonne (BioWin, WB Health) qui au fil des ans ont permis au laboratoire d'Olivier Feron de développer l'expertise nécessaire en matière de recherche appliquée.

« Pour un chercheur dans le domaine biomédical, l'aboutissement d'un projet de recherche est certainement la publication des résultats dans un excellent journal mais la satisfaction est d'autant plus grande si ce même travail est source d'inspiration et d'espoir pour des développements cliniques », conclut Olivier Feron.

Carine Maillard

Coupe dans une tumeur montrant une zone hypoxique (et acide) en vert et les vaisseaux sanguins en rouge.

Les vaisseaux également marqués en bleu sont ceux qui sont perfusés, les autres sont des vaisseaux en devenir (processus d'angiogenèse).



Olivier Feron, PhD
Pharmacothérapie, UCL
olivier.feron@uclouvain.be

Empêcher les cellules cancéreuses de se nourrir d'elles-mêmes...



Pr Pierre Sonveaux, UCL

« La manière dont nos réseaux cérébraux s'organisent spontanément influence nos capacités d'apprentissage, et les réseaux qui participent à l'apprentissage se modifient avec l'âge. »

Souvent en détresse, les cellules cancéreuses déploient différentes stratégies pour assurer leur survie. L'une d'elles, l'autophagie, a été étudiée récemment par une équipe de chercheurs de l'UCL. Ils ont pu baliser ainsi une nouvelle voie thérapeutique.

Afin de disposer de l'énergie nécessaire à sa survie et à sa prolifération, une cellule cancéreuse doit consommer une quantité importante de nutriments. Cette exigence entraîne souvent un épuisement des ressources présentes dans son environnement proche, qui finit par devenir un « désert métabolique ». Logée à une telle enseigne, une cellule normale mourrait. Mais pas nécessairement la cellule cancéreuse, car elle est à même de déployer un arsenal de stratégies pour contourner l'écueil et assurer sa survie. Par exemple, modifier son métabolisme, pratiquer une forme de coopération métabolique avec d'autres cellules cancéreuses, réduire des cellules en esclavage, stimuler la formation de nouveaux vaisseaux sanguins qui lui apporteront oxygène et nutriments ou même essayer pour un endroit plus favorable et donc former des métastases.

Se manger soi-même

L'objectif général du laboratoire dirigé par le professeur Pierre Sonveaux, maître de recherches du F.R.S.-FNRS et professeur de pharmacologie à l'UCL, est de développer des outils de nature à faire obstacle aux stratégies adaptatives des cellules cancéreuses.

Récemment, c'est à l'autophagie que s'est intéressée son équipe. Cette autre stratégie employée par certaines cellules cancéreuses en détresse consiste à « *se manger soi-même* ». En effet, en cas de disette, les

cellules cancéreuses peuvent consommer certains de leurs propres constituants non indispensables à leur survie. Par exemple, une partie de leurs mitochondries, moins utiles en situation de carence en oxygène, ou certaines de leurs protéines. Par la suite, lorsque les conditions redeviendront meilleures, elles pourront les réacquérir.

Cette stratégie de survie semble constituer une cible thérapeutique importante, ainsi que l'ont montré les travaux publiés en septembre 2016 par les chercheurs de l'UCL dans la revue *Cancer Cell*⁽¹⁾.

Drôle de digestion

Normales ou cancéreuses, les cellules sont pourvues de vésicules ayant, à l'échelon cellulaire, une fonction analogue à celle de l'estomac : les lysosomes, dont la découverte par le professeur Christian de Duve fut couronnée du prix Nobel de médecine en 1974. Il s'agit de compartiments acides riches en enzymes vouées à digérer protéines, membranes et autres éléments acheminés dans les vésicules.

Formées temporairement pour répondre aux besoins de l'autophagie, d'autres vésicules appelées phagosomes englobent initialement le matériel à digérer et fusionnent chacune avec un ou plusieurs lysosomes, donnant naissance à un autolysosome. C'est dans cette structure que la digestion s'opère. Ensuite, l'autolysosome se rompt et son contenu est libéré sous forme de substrats très facilement utilisables par la cellule pour produire de l'adénosine triphosphate (ATP), grande pourvoyeuse énergétique de la cellule.

Trop de radicaux libres

Deux voies métaboliques sont utilisées par les cellules eucaryotes pour satisfaire leurs besoins énergétiques : la respiration cellulaire et la fermentation lactique. La première aboutit à l'entière dégradation du glucose de sorte que, à partir d'une molécule de ce dernier, elle fournit in fine 36 ou 38 molécules d'ATP. En revanche, ne donnant lieu qu'à une dégradation

partielle du glucose, la fermentation lactique ne produit que 2 molécules d'ATP par molécule de glucose.

Dans le cancer, les cellules tumorales hypoxiques carencées en oxygène, qui sont des cellules recourant à la fermentation lactique, ne sont pas les seules à être en danger. Les cellules oxydatives, dont l'approvisionnement en énergie relève de la respiration cellulaire, le sont également. Pourquoi ? Parce qu'elles ont tendance à trop consommer et, par là même, à produire trop de radicaux libres, lesquels détériorent leurs composants. Dès lors est-il essentiel, pour elles aussi, de recourir à l'autophagie, cette fois non pour « se nourrir », mais afin d'éliminer le matériel cellulaire endommagé par l'oxydation.

Une enzyme clé

Les scientifiques de l'UCL ont mis le doigt sur une enzyme essentielle à la bonne marche de l'autophagie : la lactate déshydrogénase B (LDHB). Pour remplir sa fonction, le lysosome doit posséder un taux d'acidité élevé. « *Or, selon nos observations, la LDHB est nécessaire à son acidification et donc à l'autophagie, dit Pierre Sonveaux. Quand on inhibe expérimentalement cette enzyme avec de petits ARN interférants, on bloque l'autophagie et on tue les cellules cancéreuses concernées.* »

L'enzyme LDHB ayant été identifiée comme une cible pour enrayer l'autophagie, le groupe de l'UCL a testé in vitro l'effet de l'annihilation de son expression dans de nombreux types de cellules cancéreuses humaines. À chaque fois, une mort cellulaire massive fut observée. « *L'expérience démontre que l'ensemble des cellules tumorales dépendant de l'autophagie étaient tuées* », rapporte notre interlocuteur.

Par contre, lorsque l'expérience portait sur des cellules humaines normales, ces dernières n'étaient pas affectées, sauf les cellules fœtales. « *En d'autres termes, si on bloque la LDHB, on tue sélectivement les cellules cancéreuses et on épargne les*



TRAITEMENTS PERSONNALISÉS

Selon le type de cancer et sans doute selon les profils génétique et épigénétique de la tumeur du malade, la combinaison thérapeutique anticancéreuse retenue pourra revêtir différents visages. Par exemple, faudra-t-il associer une chimiothérapie à un inhibiteur de la coopération cellulaire ou un inhibiteur de l'autophagie à une molécule qui enraie la formation de métastases et à une autre qui tue les cellules souches cancéreuses ? Les combinaisons sont multiples et tracent la voie d'une médecine toujours plus personnalisée.



cellules saines différenciées », insiste Pierre Sonveaux. Par ailleurs, des expériences entreprises chez des souris porteuses d'un cancer humain, soit du col de l'utérus, soit du côlon, ont montré que l'annihilation de la LDHB entraînait l'arrêt de la croissance tumorale.

Chloroquine : une voie sans issue

La route s'ouvre donc vers l'élaboration d'un médicament centré sur cette enzyme. L'autophagie est déjà une cible thérapeutique pour le traitement du cancer. À l'heure actuelle, le chef de file des médicaments potentiels capables de la bloquer est la chloroquine, « vieille molécule » utilisée de longue date pour combattre la malaria. Elle empêche l'autophagie en s'accumulant dans les lysosomes pour piéger les protons, ce qui bloque le processus d'acidification des lysosomes.

Toutefois, la chloroquine présente plusieurs inconvénients majeurs, et notamment celui d'être dans le domaine public et, dès lors, de recevoir peu d'intérêt des investisseurs privés pour des essais cliniques chez des patients cancéreux. Or, elle demeure nimbée d'un halo d'incertitudes. Par exemple, on ignore si elle est véritablement efficace et compatible avec la chimiothérapie ou la radiothérapie. En l'absence d'investissements pour soutenir des essais cliniques de grande envergure, la chloroquine semble mort-née pour la cancérologie.



S'alimenter différemment ?

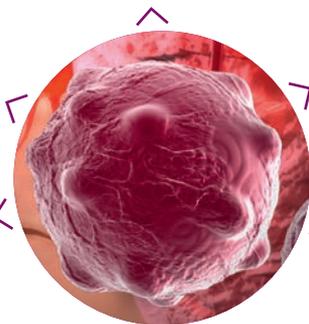
- Manger autre chose (plasticité métabolique)
- Manger son voisin (cannibalisme cellulaire)
- Se manger soi-même (autophagie)

Coopérer avec son voisin ?

- Partager les maigres ressources (coopération cellulaire)

Profiter de son voisin ?

- Le faire travailler pour moi (esclavage cellulaire)



Hiberner ?

- Dans quelques temps, le désert deviendra une forêt tropicale (cellules souches cancéreuses)

Appeler à l'aide ?

- Envoyer un SOS (angiogénèse)

Partir à la recherche d'une oasis ?

- L'herbe est plus verte ailleurs (processus métastatique)

Inhiber la LDHB en clinique humaine

Les chercheurs de l'UCL ambitionnent de développer un médicament exploitable en clinique humaine. Une molécule nouvelle qui bloquerait efficacement l'enzyme LDHB et, partant, l'autophagie. Ils explorent déjà une « bonne » piste et, grâce à un financement du F.R.S.-FNRS, se donnent 4 ans pour qu'elle les conduise à un prototype de médicament testable chez l'animal.

Des évolutions seront alors encore nécessaires, étant donné le nombre de critères à satisfaire. Tout d'abord, c'est une évidence, être efficace et de faible toxicité. Mais aussi être soluble dans l'eau (afin de pouvoir être

administrée par voie sanguine) et dans la graisse (pour pénétrer dans la cellule cancéreuse à travers sa membrane plasmique, essentiellement composée de lipides). Il faudra en outre étudier la compatibilité de ce traitement avec d'autres comme la chimiothérapie ou la radiothérapie.

Un médicament inhibiteur de l'autophagie ne pourrait faire cavalier seul, eu égard aux diverses stratégies déployées par les cellules tumorales pour survivre en situation de détresse, ce qui est leur lot récurrent, tantôt à la suite d'un manque de nutriments, tantôt en raison d'un endommagement de certains de leurs composants par mutation ou par oxydation.

Même si la route est encore longue avant une parfaite maîtrise de l'arsenal thérapeutique existant et en voie de constitution, une nouvelle piste, l'inhibition de l'enzyme LDHB, laisse entrevoir la perspective d'une avancée majeure en oncologie.

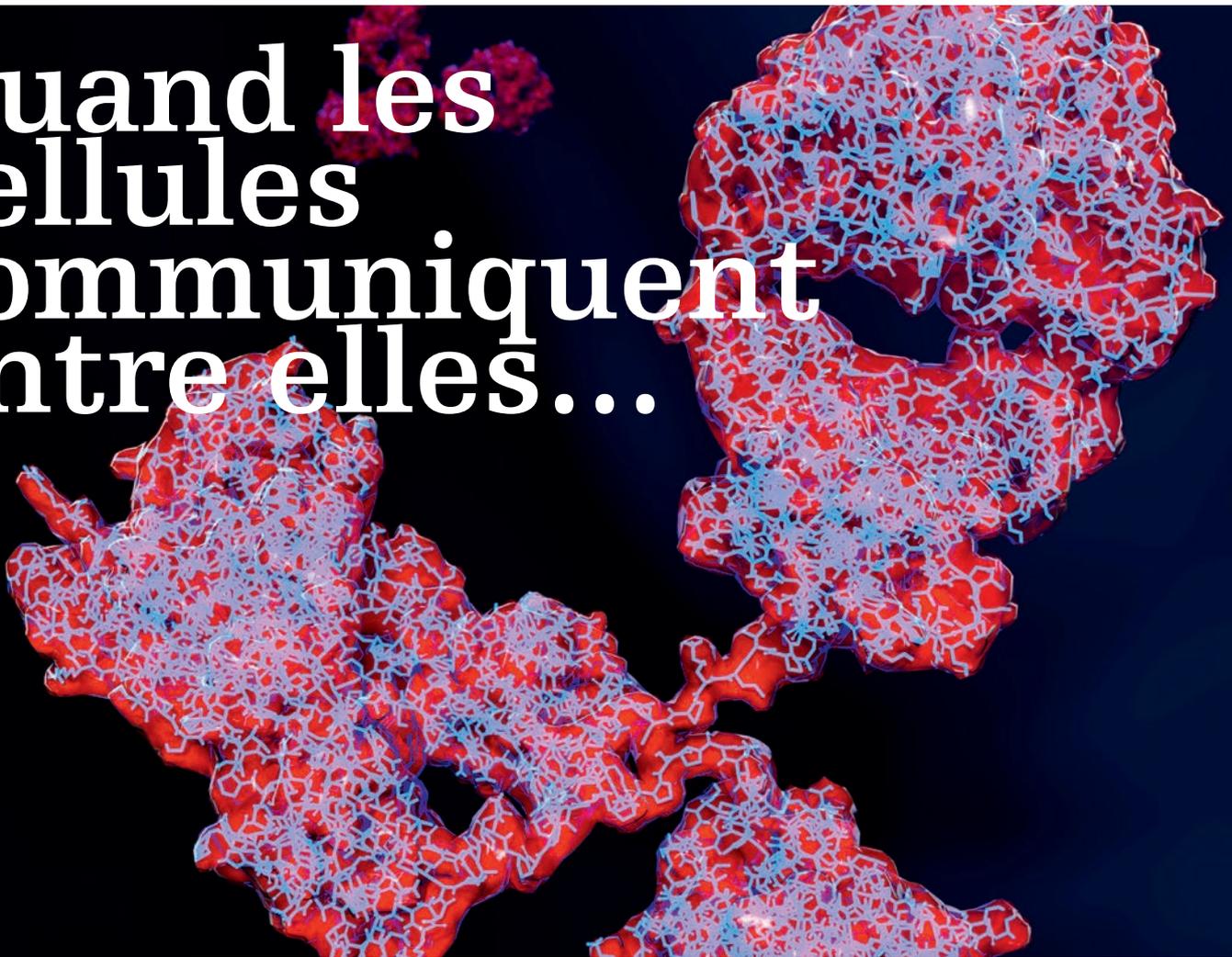
Philippe Lambert

(1) Brisson L. et al., Lactate dehydrogenase B controls lysosome activity and autophagy in cancer. *Cancer Cell*, septembre 2016, Vol 30, Issue 3, p. 418-443.



Pierre Sonveaux, PhD
Maître de recherches,
F.R.S.-FNRS - FATH, UCL
pierre.sonveaux@uclouvain.be

Quand les cellules communiquent entre elles...



Les vésicules extracellulaires libérées par les cellules cancéreuses sont une nouvelle piste exploitée depuis quelques années seulement. Elles pourraient être impliquées dans des mécanismes qui favorisent la survie des cellules cancéreuses et les métastases. Les Drs Basile Stamatopoulos et Emerence Cromptot, chercheurs au Laboratoire de Thérapie Cellulaire Clinique de l'Institut Jules Bordet - ULB essaient de comprendre leur rôle dans la leucémie lymphoïde chronique.



Dr Basile Stamatopoulos, ULB



Dr Emerence Cromptot, ULB

La leucémie lymphoïde chronique (LLC), leucémie la plus fréquente chez l'adulte dans le monde occidental, se caractérise par une accumulation de lymphocytes B monoclonaux qui envahissent la moelle osseuse et peuvent également finir par créer une hypertrophie des ganglions lymphatiques. Ce type de cancer du sang et de la moelle osseuse est encore incurable par les traitements classiques. Il est particulièrement résistant à la chimiothérapie, aussi les traitements se limitent à ralentir sa progression. C'est dans le laboratoire du Pr Laurence Lagneaux que Basile Stamatopoulos mène ses recherches, en compagnie d'Emerence Cromptot.

« Nos recherches portent principalement sur la LLC dans laquelle les lymphocytes B

s'accumulent de manière anarchique. En effet, la mort programmée (apoptose) de ces cellules est inhibée. Cependant dès qu'elles sont isolées et mise en culture, elles meurent. Ce qui a éveillé notre curiosité, c'est le fait que lorsqu'elles sont extraites de l'organisme mais cultivées en présence des cellules du microenvironnement médullaire, les cellules leucémiques survivent ! Ces cellules stromales mésenchymateuses semblent leur fournir un environnement favorable », explique Basile Stamatopoulos.

Le rôle des vésicules extracellulaires

Evoluer dans un environnement favorable semble être la condition pour que les cellules leucémiques reçoivent un signal de

survie et soient protégées des chimiothérapies. Pour métastaser, une tumeur doit pouvoir compter non seulement sur une collaboration entre cellules cancéreuses, mais aussi avec les cellules saines [cellules endothéliales, cellules adipeuses, cellules du système immunitaire (lymphocytes B, lymphocytes T, neutrophiles, macrophages, cellules dendritiques) et les cellules stromales mésenchymateuses (CSM)]. Ces acteurs vont contribuer à accélérer ou ralentir cette croissance tumorale.

« Nous avons donc cherché à comprendre le rôle de ce microenvironnement tumoral. Quels signaux s'envoient les différents types de cellules ? Parmi les échanges qui peuvent se produire entre ces cellules, on

800 GÈNES
voient leur expression modifiée
dans les cellules leucémiques
après contact avec des
vésicules extracellulaires de
cellules stromales.

pense que les vésicules extracellulaires jouent un rôle important... », poursuit le chercheur.

Mais que sont ces vésicules extracellulaires ?

« Les vésicules extracellulaires sont des morceaux de cellules de très petite taille (entre quelques nanomètres et un micromètre) qui se détachent. Il en existe une très grande variété, dont les exosomes, qui sont les plus étudiés. En se détachant, elles emportent une partie de l'ADN, de l'ARN et des protéines de la cellule d'origine. Tous les types cellulaires sont capables d'en produire, que ces cellules soient saines ou cancéreuses. Elles contiennent différents substrats, s'intègrent dans les cellules-cibles et initient différentes actions. Or, les vésicules extracellulaires, et en particulier les exosomes dérivés des cellules stromales mésenchymateuses peuvent être capturées par les cellules leucémiques. Elles vont alors y activer des voies de signalisation qui vont favoriser leur motilité et de là, leur capacité à migrer vers les zones ganglionnaires, véritables niches protectrices pour les cellules leucémiques », enchaîne Emerence Cromptot.

En communication

Les cellules de LLC sont donc en constante communication avec les autres cellules de leur microenvironnement via ces vésicules extracellulaires.

« On pourrait comparer cela à un envoi par la poste de paquets contenant des informations, entre les cellules », illustre Basile Stamatopoulos.

Les cellules de LLC se logent dans la moelle ou les ganglions.

« Dans le sang, elles bougent, peuvent aller dans l'organisme. Mais il faut qu'elles soient dans la moelle ou les ganglions pour recevoir un signal de survie des autres cellules. Ensuite, on constate qu'elles sont capables de ressortir alors du ganglion ou de la moelle pour repas-

ser dans le sang, et ensuite y revenir. Elles y retournent car pour elles, il s'agit d'une sorte de sanctuaire où elles sont protégées de la chimiothérapie, grâce à ce microenvironnement protecteur », reprend Basile Stamatopoulos.

Emerence Cromptot donne un exemple de protection conférée par les autres cellules.

« Quand des vésicules extracellulaires entrent en contact avec des lymphocytes B de LLC, elles réduisent chez ces derniers l'apoptose, augmentent leur capacité de migration ainsi que leur chimiorésistance. »

Le récepteur des cellules B (BCR) est un complexe protéique qui se trouve à la surface des lymphocytes B et qui intervient dans les échanges entre les cellules. Lorsque le BCR leucémiques est stimulé par un contact avec des cellules du microenvironnement, cela déclenche des signalisations intracellulaires menant à la survie des cellules leucémiques.

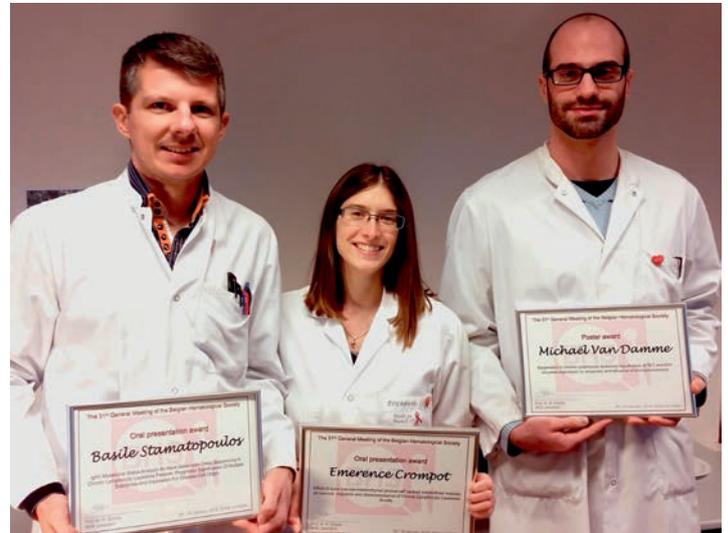
« On a remarqué que les vésicules extracellulaires peuvent provoquer le même genre de modifications qu'une stimulation du BCR dans les cellules leucémiques sans contact direct avec les cellules du microenvironnement. En fait, tout se fait à distance », poursuit la chercheuse.

Convoyeur de traitements

En cas de leucémie, le microenvironnement est très dépendant des cellules leucémiques et réciproquement, ce qui rend leur étude plus difficile.

« Néanmoins, nous avons pu constater que les cellules stromales de patients atteints de LLC produisent deux à cinq fois plus de vésicules extracellulaires. Notre projet porte sur l'étude du contenu de vésicules extracellulaires issues de personnes saines afin de les comparer avec celles de patients atteints de LLC. Et à terme bloquer l'interaction vésicules/cellules tumorales », poursuit Basile Stamatopoulos.

Quelque 800 gènes voient leur expression modifiée dans les cellules leucémiques



« On pourrait comparer cela à un envoi par la poste de paquets contenant des informations, entre les cellules. »

après contact avec des vésicules extracellulaires de cellules stromales... l'étude des effets des vésicules extracellulaires est donc complexe.

« Il s'agit essentiellement de gènes impliqués dans l'apoptose, la migration mais aussi dans les voies d'activation BCR. On voit dès lors que des lymphocytes B sont vraiment affectés par ces vésicules extracellulaires. », enchaîne-t-il.

Il a été question un moment de pouvoir évaluer l'état de progression de la LLC en dosant ces vésicules extracellulaires grâce à des marqueurs spécifiques dans le sang, mais il semble que la piste perde de son intérêt.

« Il faut garder à l'esprit que les vésicules n'emportent pas systématiquement le marqueur de la cellule d'origine quand elles sont relarguées hors de la cellule. Il est donc impossible de les quantifier dans le sang... »

Néanmoins, l'attraction des vésicules extracellulaires pour les lymphocytes B pourrait être exploitée à des fins thérapeutiques

« Les vésicules extracellulaires s'intègrent rapidement dans les lymphocytes B. Cela ouvre la voie à la possibilité de les utiliser comme moyen de transport dans lesquels on aurait intégré un traitement. Cette piste est déjà testée chez la souris, pour d'autres cancers. Ces vésicules extracellulaires sont a priori un excellent transporteur, parce qu'elles sont très petites : elles peuvent dès lors s'infiltrer partout, et même traverser la barrière hémato-encéphalique... De plus, comme elles contiennent le contenu des cellules malades, elles pourraient dans le futur servir de biomarqueurs », conclut Emerence Cromptot.

Carine Maillard



Emerence Cromptot,
Grant F.R.S.-FNRS - Télévie
emerence.cromptot@ulb.ac.be



Basile Stamatopoulos
Collaborateur scientifique
F.R.S.-FNRS / Télévie - LTCC, ULB
Basile.Stamatopoulos@ulb.ac.be



Patients âgés

Le poids des stéréotypes

Les personnes âgées souffrant d'un cancer sont victimes d'une double stigmatisation qui n'est pas sans conséquences.



Dr Sarah Schroyen, ULg

L'âge et la maladie font l'objet de stéréotypes tenaces, intériorisés par chacun d'entre nous. Dans sa thèse de doctorat (avril 2016) intitulée *Conséquences de la double stigmatisation pour des patients âgés souffrant d'un cancer*, Sarah Schroyen, chercheuse FNRS (FRESH) au sein du Service de psychologie de la sénescence de l'Université de Liège (ULg), se réfère à la définition que donnait de l'âgisme le médecin, gérontologue et psychiatre américain Robert Butler, décédé en 2010 : il reflète une répulsion pour la vieillesse, la maladie et le handicap ; une peur de l'impuissance, de l'inutilité et de la mort.

Dans leur « *théorie de la gestion de la terreur* », émise en 2002, Jeff Greenberg, Jeff Schimel et Andy Martens considèrent que tout individu tend à se distancier de ce qui peut évoquer sa propre mortalité. « *Selon cette approche, nous éviterions de côtoyer les personnes âgées car elles nous rappelleraient que la mort est inévitable, que notre corps n'est pas invulnérable et que les barrières que nous dressons afin de gérer notre anxiété de la mort sont*

transitoires », indique Sarah Schroyen. En d'autres termes, nous fuyons notre propre image potentielle.

Toujours tabou

Pathologie grave, souvent associée à l'idée de la mort, le cancer est, lui aussi, au centre d'importants stéréotypes. À telle enseigne que certaines personnes le perçoivent encore aujourd'hui comme une maladie contagieuse ou dont « on ne sort jamais » ou encore dont le traitement est pire que l'affection elle-même. Face à l'image (le tabou) que véhicule le cancer, la théorie de la gestion de la terreur semble trouver à nouveau un terrain d'application fertile.

Sarah Schroyen s'est intéressée à la double stigmatisation à laquelle sont en proie les patients cancéreux âgés. D'où l'interrogation qui a balisé la première des deux parties de son travail : l'attitude du personnel soignant à l'égard des patients cancéreux diffère-t-elle selon le degré des stéréotypes négatifs que ces prestataires de soins nourrissent vis-à-vis de l'âge ?

Recommandations à géométrie variable

Dans une première modalité de l'étude, 76 infirmières du CHU de Liège spécialisées en oncologie reçurent trois fiches cliniques identiques sur le plan des paramètres médicaux, mais ayant trait respectivement à une patiente de 35, de 55 ou de 75 ans. La personne malade était censée souffrir d'un cancer du sein et avoir besoin d'une chimiothérapie. En outre, sa situation médicale était compatible avec une reconstruction mammaire ; pourtant, elle était présentée comme hésitant à la solliciter, tout comme elle hésitait à s'engager dans un traitement par chimio. Les infirmières devaient se prononcer sur le point suivant : « *Encourageriez-vous ou non la patiente à suivre une chimiothérapie et à demander une reconstruction mammaire ?* » Ensuite, elles furent soumises à un questionnaire sur leur vision de l'âge.

Que constata-t-on ? Globalement, que la femme de 75 ans était beaucoup moins encouragée que les deux autres à se plier à une chimio et à demander la pose

d'un implant mammaire. De surcroît, la patiente de 55 ans recevait un avis plus mitigé que celle de 35 ans. « Lorsque nous avons mis en relation ces résultats avec les stéréotypes liés à l'âge, il apparut que les infirmières qui avaient une vision négative du vieillissement étaient enclines à moins recommander les traitements proposés lorsque l'âge de la malade était plus avancé, tandis que celles qui avaient une vision de l'âge plus positive n'opéraient pas de distinction entre quelqu'un de 35 ans et quelqu'un de 75 ans », rapporte Sarah Schroyen.

Le parler « petit vieux »

La seconde facette de la recherche centrée sur l'attitude du personnel soignant concernait l'influence de l'âgisme sur la communication entre les médecins et les patients. Quarante médecins (et étudiants en médecine) furent conviés à participer à une expérience. Chacun d'entre eux recevait deux fiches cliniques reprenant les caractéristiques de deux patientes, l'une de 40 ans, l'autre de 70 ans, appelées à recevoir une hormonothérapie. Il lui appartenait ensuite d'enregistrer un « podcast » dans lequel il devait expliquer le traitement à chaque patiente (imaginaires) concernée.

« Sur la base de la littérature non spécifique à l'oncologie, nous avons émis deux hypothèses, relate Sarah Schroyen. D'une

part, nous nous attendions à observer davantage de caractéristiques d'« elderspeak » (parler « petit vieux ») - débit moins rapide, plus de répétitions, etc. - quand les médecins expliquaient le traitement à la patiente de 70 ans, par comparaison avec la patiente plus jeune. D'autre part, nous postulions que ces caractéristiques seraient d'autant plus présentes que les participants auraient une vision négative de l'âge. »

Un constat étonnant

Les résultats de cette expérience mettent en exergue que les caractéristiques linguistiques sont bien distinctes selon que le discours médical s'adresse à une personne de 40 ou de 70 ans, mais uniquement lorsque le praticien a une vision de l'âge relativement positive. En revanche, tel n'est pas le cas si cette vision est négative. Ce qui infirme en partie la première hypothèse.

En effet, les médecins adhérant le plus aux stéréotypes de l'âgisme s'expriment de façon identique devant une patiente (fictive) de 40 ans ou de 70 ans, mais, dans les deux cas, avec un débit ralenti par rapport à leur débit habituel et avec moins de mots. Comment expliquer ce constat étonnant ? « Bien que d'autres études doivent confirmer notre interprétation, il est probable que les médecins

« Pathologie grave, souvent associée à l'idée de la mort, le cancer est, lui aussi, au centre d'importants stéréotypes. »

habités d'une vision négative de l'âge assimilent déjà une personne de 40 ans à une personne âgée », dit Sarah Schroyen.

Davantage de plaintes

Focalisée sur les patients, la seconde partie du travail de recherche de la psychologue ambitionnait de répondre à la question suivante : dans quelle mesure la perception que les personnes âgées ont de leur âge ou du cancer retentit-elle sur leur santé physique et mentale ?

Cent un patients de plus de 65 ans venant de recevoir un diagnostic de cancer mammaire, gynécologique, pulmonaire ou hématologique participèrent à l'étude. Il leur fut initialement demandé de remplir trois questionnaires, axés respectivement sur leur vision de l'âge, leur perception du cancer et leur état physique et mental du moment. Sarah Schroyen les suivit pendant un an, afin de déterminer si le niveau de leurs plaintes évoluait en matière de santé physique et mentale (mémoire déficiente, état dépressif, etc.) en fonction de leurs stéréotypes.

L'hypothèse de départ formulée par la chercheuse était que les patients ayant le plus de stéréotypes négatifs à propos de leur propre vieillissement et de leur cancer décriraient davantage leur santé physique et mentale comme problématique. Et de fait, déjà peu de temps après le diagnostic de cancer, les personnes qui entretenaient des stéréotypes négatifs sur le vieillissement rapportaient plus de problèmes physiques et mentaux que les autres.

Quant aux stéréotypes négatifs sur le cancer, ils sont associés, dans les premiers temps de la maladie, à un nombre de plaintes plus important dans la sphère de la santé mentale. Toutefois, lorsqu'on étudie l'évolution des paramètres durant l'année, les deux types de stigmatisations (âge, cancer) aboutissent à une augmentation des plaintes tant au niveau de la santé physique qu'à celui de la santé mentale. « Par contre, quand les stéréotypes sont moins marqués, on assiste souvent à moins de plaintes tout au long de l'année », précise Sarah Schroyen.

Philippe Lambert



DEUX RÉACTIONS POSSIBLES

Le parler « petit vieux » émanant des médecins n'est pas sans incidences sur les patients âgés. Il ébrèche l'estime qu'ils ont d'eux-mêmes et, à terme, réduit la fréquence de leurs interactions sociales avec des plus jeunes. En outre, Sarah Schroyen signale que face à un médecin qui leur parle « petit vieux », certains patients reproduiront le stéréotype lié à l'âge en s'adaptant à la façon dont s'exprime leur interlocuteur, mais que d'autres auront une réaction inverse d'affirmation de soi. « Alors, de deux choses l'une, indique la psychologue : soit le médecin voit que ses stéréotypes sont démentis et il se met à parler normalement, soit, devant l'attitude revendicatrice ou grincheuse du patient, il estime que ses stéréotypes relatifs à la vieillesse sont confirmés. Dans ce cas, on tourne en rond... »



IMPACT SUR LA SURVIE

Un des projets en cours à l'ULg est de recruter, en collaboration avec l'Université de Bordeaux, un échantillon de patients âgés cancéreux relativement vaste, de le suivre durant trois ans et d'établir une relation éventuelle entre, d'une part, les statistiques de survie et d'évolution objective de la maladie et, d'autre part, les stéréotypes nourris par les patients.



Sarah Schroyen, PhD
Psychologie de la sénescence, ULg
sarah.schroyen@ulg.ac.be

Les ganglions sentinelles

Dans les cas de cancer du col de l'utérus, la tumeur primaire instaure un véritable dialogue avec un ganglion lymphatique appelé ganglion sentinelle. Un dialogue qui pourrait le préparer à recevoir des métastases. L'identification de ce ganglion et des mécanismes qui y sont à l'œuvre est donc essentielle dans un futur but thérapeutique.

Lorsqu'un patient développe un cancer, ce n'est pas la tumeur primaire qui le tue, mais bien les métastases.

« C'est pour cela, explique d'emblée Agnès Noël, directrice du GIGA-Cancer de l'Université de Liège, que nous nous intéressons à la dissémination des cellules tumorales qui quittent la tumeur primaire pour former des métastases dans les ganglions lymphatiques ou d'autres organes ».

Même si cela dépend du type de cancer, force est en effet de constater que cette dissémination passe souvent d'abord par les ganglions lymphatiques (lire l'encadré) avant d'atteindre d'autres organes.

« Cette nouvelle manière d'envisager le cancer est évidemment porteuse d'espoir au niveau thérapeutique. »

D'où leur importance qui rejoint l'intérêt des cliniciens, en l'occurrence ici, les gynécologues cancérologues.

« Ce qui nous préoccupe dans l'établissement d'un plan thérapeutique, explique le professeur Frédéric Kridelka, chef du service de gynécologie-obstétrique au CHU de Liège, c'est de repérer s'il y a déjà des cellules tumorales dans les ganglions lymphatiques. C'est ce que nous appelons le statut ganglionnaire. »

Cela fait plus d'un siècle maintenant que ce statut est au centre de l'attention des cliniciens. La première description d'une opération pour un cancer du col date en effet de 1899 ; elle relate l'ablation au niveau du bassin de gros ganglions anormaux contenant des cellules tumorales. Le statut des ganglions est donc, depuis longtemps, à la fois un facteur de pronostic et de planification du traitement. Mais ne pourrait-on alors utiliser les différentes techniques d'imagerie médicale pour cerner ce statut et éviter ainsi l'ablation des ganglions ?

« Hélas, non, constate le professeur Kridelka. Les ganglions sont bien sûr identifiables quand ils sont volumineux mais lorsque la maladie commence à s'y installer, elle a un métabolisme trop discret

pour être repérée. Dès lors, depuis des années, on décide d'enlever ces ganglions pour les analyser. »

C'est pour contourner cette difficulté que cliniciens et fondamentalistes ont uni leurs efforts.

Une sentinelle

« Quand nous avons commencé à travailler sur ce sujet, explique Agnès Noël, nous nous sommes posés des questions sur ce qui se passe dans les ganglions et, surtout, on s'est demandé s'il s'y passait quelque chose avant même que les cellules tumorales n'y arrivent. Ce concept de niche pré-métastatique avait été validé pour certains types de cancer (qui forment des métastases dans le poumon) mais pas pour les ganglions lymphatiques. Nous avons donc essayé de comprendre ce qui se passe dans les premiers ganglions qui drainent la tumeur, les ganglions sentinelles. »

Lorsqu'on injecte une substance traçante dans la tumeur primaire, on constate en effet qu'elle se dirige vers un premier ganglion (rarement deux simultanément), sans doute pour des raisons anatomiques (le système lymphatique est en réseau). C'est ce premier ganglion qui est déclaré

98%
La sensibilité du ganglion sentinelle est à 98% le reflet du statut ganglionnaire global.

sentinelle. Premier axe des recherches donc : peut-on se limiter à rechercher des traces tumorales sur ce seul ganglion ? Autrement dit, en quoi est-il (ou non) représentatif du statut ganglionnaire général, qui intéresse tant les cliniciens ? Les chercheurs liégeois et d'autres institutions internationales ont comparé la situation des sentinelles avec celle d'autres ganglions. La réponse est presque sans appel : la sensibilité du ganglion sentinelle est à 98% le reflet du statut ganglionnaire global.

Les recherches suivantes pouvaient alors porter sur la dynamique lymphatique qui est responsable du phénomène : comment la tumeur primaire dialogue-t-elle avec ce premier hôte ? Et ce dialogue ne commence-t-il pas dès avant que la tumeur ne s'installe dans la sentinelle ? Il doit en effet forcément se produire quelque chose car, en toute logique, le ganglion devrait être le dernier endroit où se développe la tumeur puisqu'il est le siège naturel de cellules immunitaires. S'y développer, c'est un peu aller se jeter dans la gueule du loup...

« On s'est rendu compte, explique Agnès Noël, qu'il y a des modifications importantes du réseau vasculaire lymphatique

LES GANGLIONS LYMPHATIQUES

Notre système lymphatique est composé à la fois de vaisseaux et d'organes ou tissus (ganglions, rate, thymus, moelle osseuse). Parmi d'autres fonctions, il permet la circulation de certains globules blancs (lymphocytes) et est donc à ce titre un élément essentiel de notre système immunitaire.

Les ganglions sont les lieux où se multiplient les lymphocytes. Chez l'être humain, on en dénombre environ 800, répartis à travers tout l'organisme. Les métastases de certains cancers empruntent aussi le système lymphatique pour diffuser dans le corps. D'où l'intérêt d'étudier les ganglions lymphatiques dans l'espoir de mieux comprendre le mécanisme de diffusion des métastases.

Un rôle thérapeutique ?

Cette nouvelle manière d'envisager le cancer est évidemment porteuse d'espoir au niveau thérapeutique.

« Actuellement, explique le professeur Kridelka, les anatomopathologistes qui analysent les ganglions prélevés doivent détecter des cellules tumorales parfois très difficilement identifiables. D'où l'intérêt d'avoir un autre indicateur de la maladie. L'apparition de la lymphangiogenèse, la formation de vaisseaux lymphatique dans la tumeur primaire, n'est-elle pas un signe d'agressivité plus précoce ? Beaucoup de recherches suivent cette voie. Car si on arrive à la bloquer, il est possible qu'on bloque la dissémination vers les ganglions. On peut par exemple espérer un jour arriver à interrompre les messages envoyés par ce canal. Mais tout cela n'est hélas pas réalisable dans l'immédiat. »

Des questions, les chercheurs n'en manquent pas. Comme de savoir si le dialogue tumeur-ganglion existe ou non vers d'autres organes. Et si ce qui est observé ici peut être appliqué à d'autres types de cancers.

« Intuitivement, je répondrai par l'affirmative car beaucoup de cancers ont des relais ganglionnaires (cancers des ovaires, du vagin, ORL, etc.). Mais tout cela doit être validé. »

Henri Dupuis

dans le ganglion sentinelle, même avant que les cellules tumorales n'y pénètrent. Il existe donc bien un dialogue très précoce entre la tumeur primaire et ce ganglion. Dialogue qui va peut-être modifier la capacité de ce ganglion à accueillir une cellule cancéreuse. »

Autrement dit, la cellule tumorale prépare son environnement avant de se répandre. Il y a communication entre elle et les ganglions. Différentes recherches dans le monde ont effectivement montré qu'il existe des facteurs de croissance comme des cytokines et d'autres facteurs solubles, qui partent de la tumeur primaire et qui diffusent via les réseaux sanguins ou directement via le réseau lymphatique. Des substances qui sont donc des messages chargés d'aller porter un message aux ganglions.

« Nous avons développé des modèles expérimentaux qui permettent de reproduire ce phénomène, souligne Agnès Noël, pour pouvoir étudier cette communication, voir les mécanismes qui sont à l'œuvre. Nous avons reproduit la niche ganglionnaire pré-métastatique. Si on bloque ce dialogue, refoulerait-on les cellules tumorales, n'interromprait-on pas l'ensemble du processus de dissémination ? »



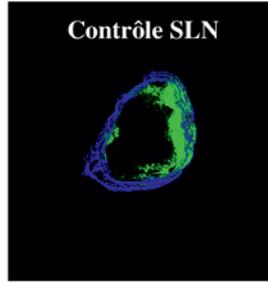
Pr Agnès Noël, ULg

De gauche à droite, Maureen Van De Velde (Chercheuse Télévie), Professeur Agnès Noël, Professeur Frédéric Kridelka, Dr Michael Herfs (Chercheur soutenu par le Télévie, collaboration avec le laboratoire de Pathologie Expérimentale), Dr Cédric Balsat (chercheur soutenu par le Télévie).

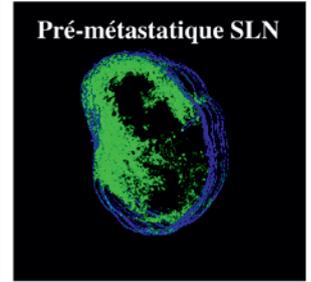


Ganglions sentinelles (SLN)

Contrôle SLN



Pré-métastatique SLN



DIALOGUE

L'étude du dialogue entre une tumeur primaire et les ganglions lymphatiques passe d'abord par un... dialogue entre cliniciens et fondamentalistes, les uns se nourrissant des observations des autres.

Côté clinique, l'équipe est dirigée par le professeur **Frédéric Kridelka**, médecin gynécologue, rompu à la cancérologie gynécologique notamment par 4 années de formation complémentaire dans cette discipline en Australie. Il est aujourd'hui chef du service de gynécologie-obstétrique au CHU de Liège et professeur de gynécologie-obstétrique à l'Université de Liège.

Côté fondamental, **Agnès Noël** est zoologiste de formation. Elle commence ses recherches en cancérologie par une thèse sur les interactions entre cellules cancéreuses et cellules normales. Après une carrière au FNRS, elle est nommée professeure à l'Université de Liège en Faculté de Médecine où elle enseigne notamment la biologie moléculaire et l'oncologie moléculaire. Elle est également directrice du GIGA-Cancer, centre de recherche de référence de l'Université de Liège.

LE CANCER DU COL DE L'UTÉRUS

30.000 femmes en Europe, dont 750 en Belgique, sont atteintes chaque année par ce type de cancer. Un traitement chirurgical ou par radiothérapie, en raison de la position du col utérin, peut avoir des impacts fonctionnels à court ou long terme, transitoires ou définitifs, qui sont majeurs. Le col est en effet derrière la vessie, devant le rectum, à la base de l'utérus au sommet du vagin et dans la région des ovaires. Les troubles fonctionnels possibles sont donc des modifications de la fonction vésicale, sexuelle, digestive chez des patientes souvent jeunes (le pic d'incidence principal se situe à 40 ans). Si on annule la fonction ovarienne par exemple, ces patientes se trouvent être ménopausées très jeunes.



Agnès Noël, PhD
Biologie des Tumeurs et du Développement, ULg
agnes.noel@ulg.ac.be

Un nouveau modèle pour la transcription des gènes !

L'heure de la révolution a sonné dans le monde de la transcription de l'ADN... Les Prs Véronique Kruys et Franck Dequiedt viennent en effet de montrer que les facteurs de transcription agissent tant au niveau de la synthèse de l'ARN qu'au niveau de sa dégradation. Une découverte qui change tout !

Ces résultats hors du commun sont le fruit d'un projet de recherche mis en place par le laboratoire « *Protein Signaling and Interactions* », de l'Unité Molecular Biology of Diseases du GIGA de l'Université de Liège.

« *Le laboratoire dispose d'une plateforme technologique unique en Belgique mise en place en 2006* », explique Franck Dequiedt.

« *Elle nous permet d'analyser les interactions physiques entre les protéines à large échelle. Plus précisément, elle nous permet d'étudier en détail les molécules qui permettent aux protéines de s'exprimer.* »

Des facteurs de transcription impliqués dans des cancers

Dans le cadre de ce projet, les chercheurs se sont intéressés à une famille bien spécifique de facteurs de transcription : la famille ERG. Et pour cause, celle-ci est connue pour son implication dans le développement des cancers.

« *Ces facteurs ont été identifiés comme des facteurs responsables du cancer de la prostate et des leucémies, notamment. Nous avons donc décidé de faire un criblage complet des membres de cette famille pour mieux comprendre leurs rôles pathologiques.* »

Ces chercheurs ne sont pas les premiers à s'y intéresser mais aucun n'avait réussi à expliquer leur rôle précis dans les cancers. Sans doute parce ces études se focalisaient sur leurs fonctions transcriptionnelles.

« *En travaillant sur base de ce postulat, on parvient à mettre en évidence quelques liens mais rien qui ne permette d'expliquer vraiment leur implication de bout en bout* », regrette le chercheur.

Coordonner toutes les étapes d'expression des gènes

Mais ça c'était avant que l'ensemble de ces facteurs de transcription ne soient passés au crible par les équipes de Franck Dequiedt et de Véronique Kruys, Professeur au Laboratoire de Biologie moléculaire du gène à l'Université Libre de Bruxelles (ULB). En effet, grâce à un criblage à haut-débit en double hybride, les chercheurs ont fait une découverte pour le moins étonnante et inattendue !

« *Jusqu'il y a peu, nous enseignions un modèle d'expression des gènes très linéaire dans lequel plusieurs étapes distinctes qui se succédaient :*

- la transcription de l'ARN pré-messager à partir de l'ADN,

- sa maturation en ARN messager,
- l'export de cet ARN messager vers le cytoplasme,
- et enfin sa traduction en protéines.

Dans ce modèle, les facteurs de transcription n'interviennent que dans la première étape en amorçant le processus lorsque l'expression de certains gènes est nécessaire. Quand c'est le cas, ils recrutent l'ARN polymérase, l'enzyme qui prend en charge la réaction de transcription et le processus est lancé. »

Suite à leur criblage, les chercheurs ont émis une nouvelle hypothèse suggérant que ces facteurs de transcription interviennent tout au long du processus d'expression des gènes. Ils ne se contentent donc pas de l'amorcer, ils le coordonnent de bout en bout en régulant la vitesse de transcription ou le nettoyage de l'ARN de ses parties superflues, par exemple.

Mais ce n'est pas tout, les chercheurs ont également constaté que ces facteurs interviennent aussi dans les étapes qui se déroulent en dehors du noyau !

« *Cette deuxième découverte est vraiment très surprenante ! En effet, si on pouvait imaginer que les facteurs de transcription étaient impliqués dans la maturation de l'ARN messager, il était beaucoup plus dif-*

UN PROCESSUS ÉTONNANT MAIS LOGIQUE !

Bien que ces résultats soient surprenant, ils n'en sont pas moins logiques d'un point de vue coût/efficacité. En effet, contrôler la synthèse et la dégradation des ARN par les mêmes molécules réduit le nombre de composants cellulaires nécessaires, ce qui s'accompagne d'un coût moins important pour la cellule. « *En accompagnant les ARN messagers de leur naissance à leur mort, les facteurs de transcription joueraient un rôle de chef d'orchestre permettant à la cellule de coordonner efficacement toutes les étapes de l'expression des gènes.* »



Pr Franck Dequiedt, ULB



Pr Véronique Kruids, ULB



DU NOYAU AU CYTOPLASME : QUEL VÉHICULE ?

Si le voyage des facteurs de transcription du noyau vers le cytoplasme ne fait plus aucun doute, la manière dont se passe ce voyage est encore hypothétique. « Nous pensons que les facteurs de transcription s'attachent à l'ARN messenger en cours de synthèse. Une fois couplé à des protéines, ce même ARN prend une forme particulière qui lui permet de passer la membrane nucléaire. Pendant tout ce temps, les facteurs de transcription y seraient cachés et passeraient la membrane incognito », explique Franck Dequiedt. Valider cette hypothèse fait partie des prochains objectifs de cette équipe de scientifiques.

« facile d'envisager leur passage du noyau vers le cytoplasme. »

De la synthèse à la dégradation

Restait à savoir ce que ces facteurs de transcription font une fois dans le cytoplasme...

« Nous avons vu que ces facteurs de transcription associés à des ARN matures coordonnent la dégradation de ceux-ci dès que la production de protéine est suffisante. C'est vraiment une conception nouvelle puisque jusqu'à présent, on estimait que la dégradation des ARN se limitait à l'élimination des ARN messagers contenant des erreurs. La communauté scientifique pensait bien depuis une dizaine d'années que la dégradation des ARN ne se cantonnait pas à cela mais nous ne savions pas que cette dégradation était étroitement liée à l'étape de synthèse, ni comment elle l'était. C'est maintenant chose faite », s'enthousiasme le chercheur.

Plus précisément, les chercheurs ont réussi à identifier les mécanismes moléculaires associés à cette nouvelle fonction : les facteurs de transcription ERG se lient à l'ARN messenger via des protéines de liaison et recrutent ensuite le complexe CCR4-NOT, un complexe multiprotéique assurant la déadénylation des ARN messagers, première étape du processus de dégradation chez les eucaryotes.

Les chercheurs ont en outre fourni un contexte biologique à leurs observations en montrant que le contrôle coordonné de la synthèse et de la dégradation d'ARN messagers spécifiques par les facteurs de transcription ERG était indispensable à l'accomplissement du processus de mitose (division du noyau) cellulaire.

« Nous avons constaté que ce couplage entre synthèse et dégradation, coordonné par les facteurs ERG est important dans le contrôle de messagers spécifiques impliqués dans la mitose et la ségrégation des chromosomes. Or, on sait que des cellules qui voient leur mitose bloquée peuvent suivre deux destins bien différents : la mort ou leur transformation en cellule cancéreuse. En effet, les tumeurs ne sont autres que nos propres cellules qui ont accumulés des erreurs dans les séquences génétiques de leurs chromosomes. »

De nouvelles pistes thérapeutiques

Ces résultats publiés dans la revue *Nature Structural & Molecular Biology* ouvrent de nouvelles perspectives pour la recherche appliquée. « D'une part l'identification de ces nouvelles fonctions pour la famille des facteurs de transcription ERG fait d'eux des cibles thérapeutiques. D'autre part, nous pensons que ce modèle n'est pas spécifique à cette famille, les pistes thérapeutiques qui s'ouvrent sont donc très certainement plus larges », conclut Franck Dequiedt.

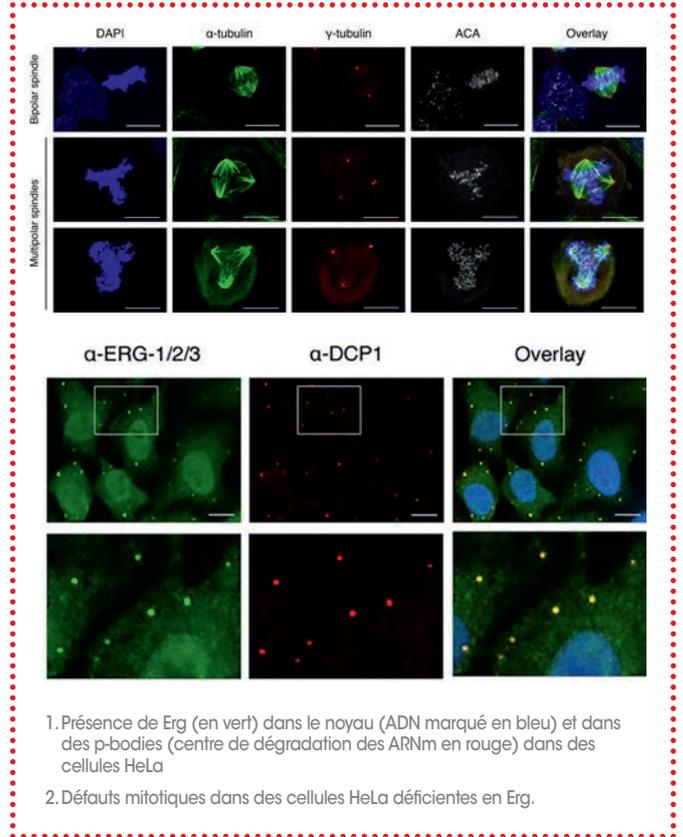
Elise Dubuisson



Véronique Kruids, PhD
IBMM - Biologie Moléculaire
du Gène, ULB
vkruids@ulb.ac.be



Franck Dequiedt, PhD
Interactions & Signal.
protéiques, ULB
fdequiedt@ulb.ac.be



CHANGER DE MÉTHODE DE TRAVAIL ?

Actuellement pour comprendre le rôle d'un facteur de transcription, les scientifiques empêchent son expression et analysent ensuite les variations des niveaux d'ARN messenger des différents gènes, ce qui permet de déduire quel facteur de transcription contrôle quel gène. « Or, on sait maintenant que la réalité est plus complexe. En effet, si on empêche l'expression d'un facteur de transcription qui régule tant la synthèse que la dégradation de l'ARN, les niveaux globaux d'ARN pourraient ne pas changer puisque les deux processus seront suspendus. Il faudra donc dorénavant garder à l'esprit cette éventualité ! »



PLUS D'INFOS

Ces travaux ont été réalisés par une équipe internationale regroupant des chercheurs belges (ULB, ULB et KUL) et américains (Harvard, Dana-Farber Cancer Institute, Rockefeller University). The transcription factor ERG recruits CCR4-NOT to control mRNA decay and 2 mitotic progression, publié online le 06/06/2016 sur le site de *Nature Structural & Molecular Biology*, DOI 10.1038/nsmb.3243

Les protonthérapies à l'assaut du cancer

Carine Michiels a toujours été passionnée par les questions de biologie, j'ai la recherche dans le sang !, aime-t-elle préciser. Professeur ordinaire à l'Université de Namur, Directeur de recherches au F.R.S.-FNRS, c'est au sein de l'Unité de Recherche en Biologie Cellulaire (URBC) qu'elle développe ses talents et y dirige une équipe d'une dizaine de chercheuses et chercheurs qui veulent comprendre et vaincre les résistances des tumeurs aux traitements.

Comment les tumeurs s'y prennent-elles pour contourner les thérapeutiques ? Différents programmes de recherche sont poursuivis à l'URBC [encadré 1]. Plus particulièrement, en collaboration avec le Prof. Stéphane Lucas, certains projets de recherche sont focalisés sur les *thérapies par faisceaux de protons accélérés* : comme pour « les rayons » (les rayons X), on bombarde la tumeur au moyen de faisceaux de protons en vue de la détruire. Il ne s'agit donc plus de rayonnements électromagnétiques mais bien de faisceaux de particules matérielles accélérées, aux modes d'action bien spécifiques.

La juste dose

Pour comprendre la raison de ces recherches, il faut partir de deux constats. D'abord, bien que les radiothérapies sont utiles chez plus de 50% des patients, les effets secondaires des rayons X sont importants : ils abîment les tissus sains traversés; ils brûlent la peau ; alors que la protonthérapie ne délivre l'énergie du faisceau que dans la tumeur. Ceci est lié aux propriétés physiques des protons. On

peut calculer l'énergie adéquate pour qu'ils s'arrêtent juste dans la tumeur sans aller plus loin ; quant au trajet menant à la tumeur, l'énergie des protons se situe en dehors de la fenêtre qui rend possibles leurs interactions physico-chimiques avec les molécules constitutives des tissus. Ils ne délivrent leur potentiel destructeur que dans la tumeur.

Agents doubles

Ensuite, grande difficulté, quel que soit le traitement, les tumeurs se cachent du système immunitaire ; pire, elles l'éduquent pour qu'il ne les attaque pas ! Un des mécanismes de cette immuno-modulation est le suivant. Il existe deux classes de macrophages, les M1, antibactériens et antitumeurs, et les M2 qui facilitent les cicatrises. Les M1 peuvent se transformer en M2 et c'est à cela que « joue » la tumeur : elle facilite cette conversion des M1 « ennemis » (qui se trouvent en son sein) en M2 « amis » cicatrisateurs ! L'efficacité thérapeutique des rayons X tient entre autre à ce qu'ils réversent cette conversion recherchée par la tumeur, ils favorisent la conversion inverse des M2 vers les M1. Alors, poursuit

Carine Michiels, *au labo, nous nous sommes dit que si la protonthérapie était efficace avec moins d'effets secondaires, c'était peut-être aussi parce qu'ils agissaient également sur cette réversion des M2 vers les M1. D'où l'idée d'étudier plus particulièrement ces mécanismes : quelles sont les conditions de la transformation réversible des M2 en M1 ? Avec bien sûr l'idée d'y découvrir de nouvelles cibles thérapeutiques.*

Deux thèses en chantier

Les études *in vitro* ont été lancées, c'est l'objet de la thèse de Géraldine Genard (Télévie) : *Reprogrammation des macrophages tumoraux* par protonthérapie qui sera défendue en décembre de cette année. Des macrophages M1 et M2 ont été produits séparément, caractérisés, mis en culture et soumis à des faisceaux de protons ; leur phénotype perturbé a été examiné en détails. Les M1 restent des M1 mais les M2 « se repolarisent », c'est ainsi qu'ils deviennent des M1 modifiés. Reste à comprendre les mécanismes moléculaires de cette transformation. Ensuite il faudra vérifier dans des modèles murins si cette repola-

risation est aussi observée *in vivo*. C'est pour bientôt et ce sera l'objet d'une autre thèse qui vient d'être lancée.

Pour ces recherches, l'URBC est associée au Laboratoire de Recherches Nucléaires du département de physique (LARN) où se trouve l'accélérateur de particules. Les faisceaux de protons doivent en effet être créés sur place au moment-même, et cela suppose une interaction logistique poussée. [encadré 2] Le groupe de Radiobiologie fait partie du *Namur Research Institute for Life Sciences (NARILIS)* où toutes les expertises complémentaires et collaboratives sont réunies ; les hôpitaux du CHU UCL Namur (Mont Godinne et Sainte Élisabeth) avec leurs « radiothérapeutes » en font partie. Cette combinaison d'outils thérapeutiques et de recherches par faisceaux de protons est unique en Belgique.

La létalité synthétique

Un autre grand chantier du laboratoire porte sur la « létalité synthétique ». Il s'agit d'un phénomène induit qui offre une autre porte d'entrée aux thérapies par faisceaux de protons accélérés. Ce travail est entamé par Anne-Catherine Wéra.

Les recherches génétiques ont pu établir qu'il existe certaines mutations sans conséquences sur le fonctionnement cellulaire. Un gène A est muté et rien ne se passe ; idem pour le gène B. Tout se passe comme si l'action de B non-muté compensait l'action



L'URBC ET SA PANOPLIE DE POINTE

L'URBC comprend 40 chercheurs et concentre ses recherches dans le domaine du vieillissement et de nombreuses pathologies chroniques telles que l'athérosclérose, le cancer ou les maladies métaboliques. Les recherches de l'URBC portent sur la compréhension des mécanismes de réponses des cellules à différents types de « stress » comme l'hypoxie, l'irradiation par rayons X ...ou par protons, les stress oxydatifs et athérogènes, les UV et le dysfonctionnement des organites.

Ces processus sont spécifiquement étudiés aux niveaux cellulaire et moléculaire sur des modèles adéquats de cellules en culture. Les différentes recherches se sont spécialisées dans l'étude de voies de transduction du signal (« Cell Signaling ») et dans la caractérisation de l'activation des facteurs de transcription. Les changements d'expression génique, tant par des approches protéomiques que transcriptomiques sont étudiés à grande échelle afin de comprendre comment les cellules s'adaptent à ces situations.





Pr Carine Michiels et
Stéphane Lucas aux
commandes de « leur »
accélérateur d'hadrons

potentiellement délétère de A muté, et vice versa. Mais lorsque les deux mutations A et B sont simultanées, alors la cellule ne fonctionne plus et meurt, c'est ce qu'on appelle la « létalité synthétique ».

Pourrait-on transposer ce raisonnement aux thérapies par rayons X et par faisceaux de protons ? La question peut être posée car en effet, en-deçà d'un certain seuil, les rayons X ou les faisceaux de protons sont inefficaces parce que les cellules tumorales se réparent. On peut faire l'hypothèse raisonnable qu'à des doses suffisantes, elles meurent *par saturation de leurs mécanismes de réparation*, avec l'hypothèse implicite que les systèmes de réparation sont différents selon l'origine des lésions (rayons X ou protons accélérés ou chimiothérapie). Donc pour les tuer, il faut leur envoyer de fortes doses d'énergie, soit par rayons X, soit par protons, pour endommager l'ADN et dépasser suffisamment leurs mécanismes de réparation. Alors voici l'idée (un calque de la létalité synthétique) : cette saturation pourrait-elle s'obtenir à des énergies inférieures mais en combinant une inhibition simultanée de deux mécanismes de réparation qui sont capables de se compenser, et *ceci en même temps que l'irradiation par les faisceaux de protons* ? Une sorte de létalité synthétique induite artificiellement : lorsque les deux voies sont inhibées en même temps, même à des doses inférieures, cette compensation à l'œuvre au sein de la

tumeur est bloquée et les dommages à l'ADN engendrés par le faisceau de protons ne sont pas réparés, engendrant la mort de la cellule cancéreuse... Des doses inférieures, d'où l'intérêt thérapeutique. On retrouverait ici par la combinaison des *inhibiteurs de réparation* de l'ADN et de *l'irradiation par protons*, le même genre d'avantage qu'offrent la thérapie aux rayons X combinée à de la chimio, c'est-à-dire un même effet thérapeutique avec beaucoup moins de toxicité pour les tissus sains.

Les chimiothérapies

Un autre des chantiers du laboratoire porte sur l'hypoxie des tumeurs. Le centre de la tumeur est mal irrigué, donc mal approvisionné en oxygène, c'est l'hypoxie. Mais la tumeur réussit à détourner cet handicap pour en faire un avantage précieux : l'hypoxie rend les cellules cancéreuses résistantes aux chimiothérapies. Plusieurs mécanismes ont été mis en évidence... (lire l'article paru dans FNRSnews de mars 2015).

On le voit, les pistes prometteuses sont nombreuses et l'équipe de Carine Michiels est bien équipée pour les suivre.

Alexandre Wajenberg



Carine Michiels, PhD
Narilis / URBC, UNamur
carine.michiels@unamur.be



LE LARN, UN LABORATOIRE DE PHYSIQUE POUR LA BIOLOGIE

L'un des axes de recherches fondamentales et appliquées du LARN est l'étude des interactions ion/matière. Les réactions nucléaires qui se produisent au cœur même des étoiles sont identiques à celles utilisées pour l'analyse de matériaux. En particulier, la mesure des sections efficaces de réactions nucléaires envisagées dans le cadre astrophysique, et la connaissance des pouvoirs d'arrêt des ions incidents, sont intéressantes pour l'analyse de matériaux, ...elles le sont également en sciences de la vie !

Avec les biologistes, y sont étudiées expérimentalement et théoriquement les réponses cellulaires aux irradiations par photons ou par particules. L'accélérateur de particules du laboratoire permet d'irradier in-vitro différents types de cellules à l'aide de protons, alphas, Li et ions carbone (l'hadronthérapie). Le LARN est aussi en mesure de synthétiser des nanoparticules couplés à des anticorps ciblant les cellules cancéreuses et d'étudier la réponse cellulaire à leur exposition.

Les hommes aussi...



... risquent de perdre leur fertilité suite à une chimiothérapie ou une radiothérapie. Dans le Service de gynécologie et andrologie des Cliniques Universitaires Saint-Luc, à Bruxelles, la Professeur Christine Wyns et son équipe cherchent à leur épargner cette épreuve. Dès leur plus jeune âge.

Chez les adultes et les adolescents de sexe masculin, en effet, le problème ne se pose quasiment plus, la congélation des spermatozoïdes étant proposée en routine avant tout traitement curatif potentiellement toxique. Si, une fois guéri, le patient n'est plus en mesure d'émettre des spermatozoïdes, les échantillons congelés pourront être utilisés – après décongélation – pour une insémination artificielle ou une fécondation in vitro.

« Mais cette méthode est évidemment inapplicable aux garçons prépubères, chez qui la production de spermatozoïdes n'a pas débuté, rappelle la Professeur Christine Wyns. Or, les chimiothérapies administrées aux enfants atteints de leucémies, de sarcomes ou de tumeurs solides des tissus mous, ainsi que de

maladies hématologiques comme la drépanocytose, qui nécessite des transplantations de moelle, peuvent être hautement toxiques. Quel que soit son âge, tout patient appelé à subir un traitement de ce genre doit savoir qu'il risque d'en sortir stérile. C'est pourquoi j'ai mis au point un protocole de congélation qui permet la cryopréservation du tissu testiculaire entier, avec toutes les interactions entre les cellules. Quand le développement de l'enfant a été normal, en effet, ce tissu testiculaire contient les cellules souches du testicule ou spermatogonies souches. »

Désir d'enfant

Sans ces cellules souches, pas de spermatogenèse possible. Après avoir démontré, dans un modèle de souris, qu'après congélation et décongélation, les sperma-

togonies restaient capables de se diviser, puis d'initier la différenciation nécessaire à la formation des spermatozoïdes, la Professeur Wyns a créé à Saint-Luc, en 2005, une banque de tissus testiculaires immatures, parce que prépubères, prélevés sur de jeunes garçons en attente d'une chimiothérapie ou d'une radiothérapie.

« Avec l'accord de la famille, mais aussi de l'enfant, précise Christine Wyns. Il faut savoir que, dès l'âge de cinq ans, un enfant dans cette situation est capable de comprendre beaucoup de choses et de participer à la discussion. Si son état de santé l'autorise, nous lui expliquons donc le problème en termes simples et nous l'impliquons dans la décision... »



Pr Christine Wyns, UCL



ET CHEZ LES FEMMES ?

Même si la cryopréservation de tissu ovarien est toujours d'actualité, le risque que ce tissu contienne des cellules cancéreuses fait actuellement préférer, chez les patientes adultes, la cryopréservation des ovocytes. Pour les patientes prépubères, les recherches s'orientent, pour la même raison, vers la création d'un ovaire artificiel en isolant les follicules ovariens.

dans les cinq premiers jours, et pendant ces cinq jours, le tissu souffre. Nous avons donc développé des techniques permettant d'activer la croissance des vaisseaux sanguins en délivrant localement des facteurs d'angiogenèse. Et ça marche : par rapport à l'autotransplantation classique, nous avons réussi à doubler le nombre de spermatogonies souches préservées. » Bien qu'encore expérimentale, cette technique a abouti à des naissances dans diverses espèces animales, notamment chez le singe, qui est l'espèce la plus proche de l'être humain.

Effet de niche

La deuxième voie de recherche consiste à extraire les cellules souches du tissu testiculaire et à les trier à l'aide de machines conçues pour faire du 'cell sorting', afin d'éliminer celles qui pourraient être cancéreuses.

« L'idée est de retransplanter les cellules souches sélectionnées, en les injectant directement dans les petits canaux du testicule, explique la Professeuse Wyns. Elles ont la propriété – démontrée chez l'animal – de se relocaliser dans leur niche et de redémarrer le processus de spermatogenèse. Résultat : chez le singe, cette technique a permis d'obtenir des embryons... »

La troisième voie de recherche, enfin, est la maturation in vitro.

« Il s'agit de reproduire en laboratoire l'ensemble du processus de production de spermatozoïdes. Nous avons pris l'option de cultiver du tissu entier, afin de favoriser les interactions naturelles entre les différentes cellules et de laisser la cellule souche dans sa niche – niche qui est principalement constituée par les cellules de Sertoli, cellules de support qui fournissent à la cellule souche tout ce dont elle a besoin pour se développer en spermatozoïdes. Et, dans tous les

cas, que le tissu provienne d'enfants très jeunes ou plus âgés, nous avons observé une maturation de la niche : en finale, les cellules de Sertoli n'étaient plus dans un état immature. »

Comment ?

Enfin, pour les patients chez qui le risque de contamination du tissu testiculaire par des cellules cancéreuses est tel qu'il n'est pas envisageable de laisser les spermatogonies souches dans leur environnement naturel, Christine Wyns et son équipe se penchent sur un projet de testicule artificiel.

« Pour fabriquer une matrice de support comparable à celle d'un testicule humain, nous partons de la matrice d'un testicule de porc immature, car les états immunitaires du porc garantissent la compatibilité avec l'être humain. Après avoir vidé cette matrice des cellules porcines, nous y intégrons les différentes cellules du testicule humain – les spermatogonies souches, les cellules de Sertoli, et aussi les cellules de Leydig, qui contrôlent le développement et le maintien des caractères sexuels masculins – après les avoir purifiées afin d'en exclure les cellules cancéreuses. »

Et, parallèlement les chercheurs s'efforcent de comprendre comment le testicule mûrit. Car, si étonnant que cela puisse paraître, ce point apparemment basique n'est pas encore élucidé...

Tissu humain

La première étude pilote devrait être lancée sous peu – peut-être, pour réduire les risques au maximum, avec des patients qui ont été traités, il y a une dizaine d'années, pour des pathologies bénignes mais exigeant une transplantation de moelle, ce qui explique que leurs tissus testiculaires aient été cryopréservés, les chimiothérapies avant transplantation de moelle étant extrêmement toxiques.

« J'ai mis au point un protocole de congélation qui permet la cryopréservation du tissu testiculaire entier, avec toutes les interactions entre les cellules. »

« Chez ces patients, la greffe prendra ou ne prendra pas, précise la Professeuse Wyns, mais le résultat sera sans conséquence sur leur santé ! »

Inutile de dire que l'équipe de Saint-Luc n'est pas seule sur le coup.

« Une équipe de chercheurs hollandais a développé la culture des spermatogonies souches, ce qui leur a permis de les multiplier à grande échelle – ils sont arrivés à un facteur x 18000 ! – et aussi de constater que ce processus de culture permet de sélectionner les cellules non cancéreuses. L'équipe allemande, qui ne travaille que sur les animaux, est en connexion avec l'équipe danoise. Et l'équipe de Shanghai est celle qui a obtenu les premières naissances de singes. Mais nous sommes les seuls à avoir autant publié sur le tissu humain... »

Marie-Françoise Dispa

Mais à quoi bon congeler le tissu testiculaire d'un enfant malade si on n'a rien à lui proposer, quinze ou vingt ans plus tard, quand, désormais adulte et en bonne santé, il éprouve le désir de devenir père ? La Professeuse Wyns et son équipe ont décidé de plancher sur la question. En étudiant trois voies de recherche.

Naissances simiennes

La première est l'autotransplantation du tissu testiculaire immature.

« Cette méthode n'est exploitable que si nous avons la certitude que ce tissu ne contient pas de cellules cancéreuses, souligne Christine Wyns. En cas de leucémie, par exemple, le testicule est un sanctuaire pour les cellules cancéreuses... »

Testée en laboratoire ou en modèle animal, l'autotransplantation de fragments de tissu a des résultats mitigés.

« Les vaisseaux n'étant pas resuturés ensemble, la circulation sanguine entre le greffon et l'hôte, autrement dit la personne greffée, s'établit progressivement



Christine Wyns, MD, PhD
Gynécologie & Andrologie, UCL
christine.wyns@uclouvain.be



16 avril 2017
Soirée du rallye
17 avril 2017
Rallye
22 avril 2017
Soirée de clôture



Faites un don pour la vie

210-0079615-30

IBAN : BE15 2100 0796 1530 - BIC : GEBABEBB

communication « Soutien au Télévie »

www.televie.be

fnrs
LA LIBERTÉ DE CHERCHER