

La recherche sur tous les fronts contre les cancers du sein

Comprendre les origines biologiques, génétiques, épigénétiques

Alcool, tabac, exposition prolongée aux oestrogènes, vieillissement, prédispositions héréditaires, mutations spontanées... une variété de facteurs exogènes et endogènes endommagent constamment notre génome. Si notre organisme répare sans cesse notre ADN, parfois, les anomalies s'accumulent, le développement d'une cellule mammaire devient incontrôlé et un cancer du sein finit par apparaître. Plasticité cellulaire, épigénétique, défauts de réparation de l'ADN, perte de stabilité du génome... les domaines d'investigation scientifiques sont nombreux pour comprendre la tumorigénèse et décrypter l'origine et la multiplication des cellules tumorales. A l'Institut Curie, plus de 35 équipes de recherche pluridisciplinaires travaillent sur ces thématiques dont les enjeux sont cruciaux pour innover et progresser en matière de prévention, de diagnostic précoce, de prise en charge thérapeutique des patientes.

L'identité de la cellule initiatrice à l'origine du destin de la maladie

Quelle est cette cellule dans laquelle survient la tout première mutation ? Son « identité » régit-elle l'évolution des processus de cancérogénèse ? Comment parvient-elle à déjouer les premiers systèmes de sécurité de la cellule ? **Les travaux du Pr Alain Puisieux, directeur du Centre de recherche de l'Institut Curie, ont mis en évidence que, dans la plupart des cancers du sein, cette cellule d'origine et les tout premiers événements qui surviennent dans le processus de tumorigénèse sont absolument déterminants pour l'évolution de la maladie.** En effet, en fonction de la cellule d'origine, les altérations n'auront pas les mêmes conséquences biologiques. Pour qu'un cancer se développe, cette cellule initiatrice doit survivre. Et pour cela : elle s'adapte grâce à des processus épigénétiques et acquiert une plasticité qui lui permet de résister et d'échapper aux systèmes de sauvegarde. *« Ce processus de plasticité est connu depuis longtemps dans la formation des métastases mais, avec mon équipe, nous avons été les premiers à démontrer son implication dans la tumorigénèse »,* explique le **Pr Alain Puisieux**. *« La compréhension des tout premiers événements à l'origine du cancer est absolument primordiale car les enjeux et les perspectives sont considérables en matière de prévention, de diagnostic très précoce, avant même l'apparition des signes cliniques de la maladie, mais aussi de prise en charge thérapeutique pour nos patientes ».*

Epigénétique : des travaux sur le triple négatif pour stopper le cancer au plus tôt

15 % des cancers du sein sont des cancers du sein triple négatif : ils touchent chaque année en France environ 7 500 femmes et souvent des femmes jeunes. L'une des principales caractéristiques de ce cancer est l'absence de marqueur comme cible thérapeutique, rendant particulièrement délicat le traitement. A l'Institut Curie, les travaux de l'équipe Dynamique de la plasticité épigénétique dans le cancer menée par le Dr Céline Vallot, directrice de recherche au CNRS, explore la plasticité des cellules à des stades très précoces, **le rôle de l'épigénétique dans l'apparition du cancer du sein triple négatif et l'adaptation des cellules tumorales aux traitements anticancéreux.**

« Avec mes collègues à l'Institut Curie, nous cherchons à établir les cartes d'identité épigénétiques de chacune des cellules, individuellement, dans une tumeur. Il s'agit d'établir les caractéristiques non pas de la séquence d'ADN elle-même mais des modifications autour de cette séquence qui influencent l'expression des gènes », explique le **Dr Céline Vallot**. *« Pour y parvenir, nous scrutons les cellules tumorales de la glande mammaire sous le prisme du « single cell » - ou analyse en cellule unique. Grâce à cette méthodologie d'une précision extrême, nous identifions aux stades les plus précoces les profils épigénétiques responsables de leur plasticité, à savoir leur transformation de cellules saines en cellules cancéreuses. In fine, certaines modifications épigénétiques pourraient nous permettre de développer de nouveaux outils diagnostiques ou d'identifier de nouvelles cibles thérapeutiques pertinentes pour le traitement du cancer du sein triple négatif. »*

Pour aller plus loin : <https://images.cnrs.fr/video/7463>

L'analyse en cellule unique - Single Cell :

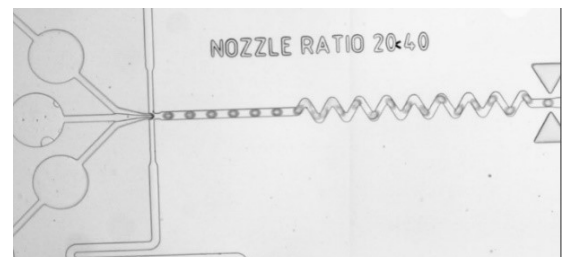
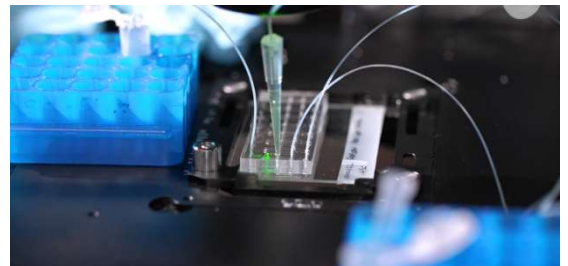
une technologie de rupture au cœur des laboratoires de l'Institut Curie

En biologie, en médecine et tout particulièrement en oncologie, l'analyse en cellule unique connaît un essor considérable ces dernières années. L'Institut Curie, en pointe dans ce domaine, dispose d'une plateforme dédiée au développement des approches d'analyses de cellules uniques (*Single Cell Initiative*). Du fait d'une étroite collaboration entre les médecins pathologistes et les chercheurs, les cellules analysées sont obtenues à partir des prélèvements de tumeurs des patientes prises en charge à l'Institut Curie. Cette technologie de pointe permet notamment d'analyser les tumeurs à des niveaux inégalés et d'étudier l'hétérogénéité tumorale, c'est-à-dire cette capacité des cellules à s'adapter et se diversifier pendant l'évolution de la tumeur.

Grâce à l'analyse en cellule unique, les chercheurs accèdent à un champ illimité d'applications qui laissent entrevoir des avancées prometteuses, notamment en cancérologie. Etudier de plus près les transformations dans chaque cellule est un progrès majeur : la cartographie des modifications des niveaux d'ARN et de protéines, des modifications épigénétiques... permet de déchiffrer la structure d'une population cellulaire particulière, les relations d'expression génique avec différents phénotypes et l'apparition hétérogène de la différenciation. De ce fait, on peut envisager de cibler les cellules dangereuses par des traitements adaptés.

Des outils de calculs innovants et puissants

Plus concrètement, la plateforme Single cell de l'Institut Curie dispose d'une station microfluidique qui repose sur un dispositif extrêmement précis, adaptatif et évolutif. Cette technologie permet d'isoler dans des microgouttelettes plusieurs milliers de cellules individuellement. Une fois que cette encapsulation est effectuée, les scientifiques sont capables de recueillir les données cellule par cellule grâce au séquençage d'ADN à haut débit et un système d'identification des cellules spécifique. Vient ensuite le travail des biologistes computationnels vont aller fouiller, analyser, modéliser ces données... afin d'identifier ces cartes d'identité épigénétiques ou génétiques et de comprendre les différences au sein d'un échantillon, leur évolution, et quelles épigénétiques qui pourraient distinguer certaines cellules plus résistantes que d'autres aux thérapies par exemple et ainsi constituer une cible thérapeutique de choix.



Défauts de réparation : quand la cellule échappe à ses propres systèmes de sécurité et devient tumorale

Dans les cellules, l'ADN est soumis continuellement à des « agressions » endogènes ou exogènes portant atteinte à son intégrité. On estime entre mille et plus d'un million le nombre de lésions par cellule et par jour. Parmi ces lésions, les cassures affectant les deux brins de l'ADN sont les plus dangereuses car, si elles ne sont pas réparées, elles donneront lieu à la mort cellulaire ou bien à des instabilités génétiques à l'origine de cancer. **A l'Institut Curie, les chercheurs s'attèlent à identifier et élucider les nombreux systèmes de sécurité qui permettent en permanence aux cellules et au génome de garder leur intégrité.**

Parmi ces mécanismes de protection, la cellule fait appel à la recombinaison homologue qui consiste à utiliser une copie identique (homologue) de la séquence endommagée pour copier l'information manquante. Dans ce domaine, des travaux viennent tout juste d'être publiés dans la revue *Nature* par l'équipe de l'Institut Curie Mécanismes alternatifs de réparation de l'ADN dans les cancers, menée par le Dr Raphaël Ceccaldi, chargé de recherche à l'Inserm. [Les scientifiques viennent en effet de dévoiler un mécanisme de réparation de l'ADN jusque-là inconnu impliquant une protéine : Pol \$\Theta\$, capable d'agir pendant la division cellulaire.](#) Leurs résultats ouvrent la voie au développement de nouvelles cibles thérapeutiques pour le traitement des cancers, en particulier du sein et de l'ovaire.

Une autre équipe de l'Institut Curie - Génétique de la suppression tumorale - dirigée par le Pr Franck Toledo, professeur à Sorbonne Université, étudie quant à elle le rôle d'une **protéine désormais bien connue, dénommée P53 qui - lorsque l'ADN est endommagé - sonne l'alarme et empêche la cellule de se transformer en cellule cancéreuse en induisant la mort cellulaire (apoptose) ou son vieillissement accéléré.** Si la protéine P53 se trouve inactivée, l'organisme ne dispose plus de ce puissant verrou de sécurité, entraînant des défauts de réparation et une instabilité génétique des cellules qui ouvrent la voie à la progression tumorale.

Autre système de sécurité : implique des gènes qui réparent l'ADN de ses mésappariements (gènes *mismatch repair*). On sait aujourd'hui que la défaillance ou la neutralisation de ces gènes joue un rôle déterminant dans l'émergence de cellules cancéreuses. A l'Institut Curie, l'équipe Dynamique des chromosomes et recombinaison dirigée par le Dr Valérie Borde, directrice de recherche au CNRS, scrute les mécanismes de la recombinaison. En particulier, les chercheurs ont découvert les facteurs qui dictent le choix des sites de recombinaison le long des chromosomes, et identifié des nouveaux complexes protéiques spécifiquement impliqués dans la formation des crossing-over.



Modèle d'un noyau de levure avec un filament Rad51. Les chromosomes sont en jaunes, le nucléole en blanc, le filament Rad51 et la séquence homologue sont lumineux. © Henrik Dahl Pinholt

D'autres travaux menés à l'Institut Curie s'attachent à comprendre comment la séquence d'ADN cassée localise et identifie la séquence homologue parmi des milliers d'autres séquences présentes dans le noyau de la cellule (qui peut faire plusieurs microns de diamètre). Ainsi, les chercheurs de l'équipe Compartimentation et dynamique des fonctions nucléaires menée par le Dr Angela Taddei, directrice de recherche au CNRS, **ont réussi à développer un outil permettant - pour la première fois - de visualiser par fluorescence chez la levure la protéine Rad51 qui impliquée dans ce phénomène d'homologie, crucial dans la réparation de l'ADN.** Ces résultats ouvrent de nouvelles voies pour découvrir les facteurs génétiques et/ou des molécules permettant de réguler ce mécanisme, avec de fortes implications thérapeutiques en cancérologie. D'autres protéines bien connues : **BRCA1 et BRCA2 sont également nécessaires à la réparation de l'ADN par recombinaison homologue.** BRCA1 et BRCA2 sont des "gardiens" de l'intégrité du génome qui orchestrent la réparation

des ADN endommagés, ce sont également les gènes mutés les plus fréquemment associés aux cancers du sein d'origine familiale, notamment les cancers du sein et de l'ovaire. Des gènes qui font l'objet de toutes les attentions à l'Institut Curie.

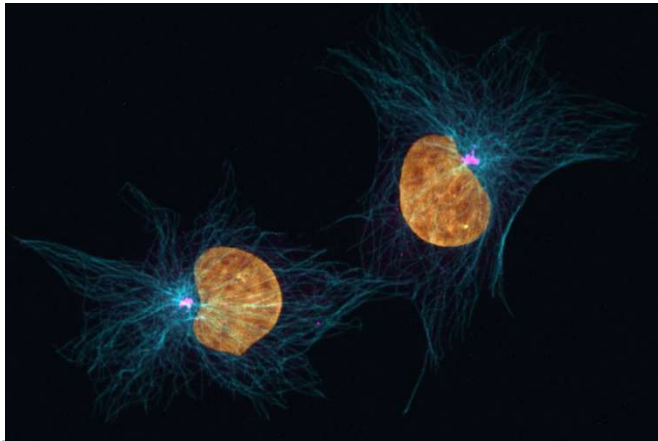
Un kit inédit pour le profilage génomique complet du cancer

Récemment, l'Institut Curie et la société Agilent ont annoncé la commercialisation d'un [kit inédit d'identification des anomalies génétiques clés à l'origine des cancers, dénommé « SureSelect CD Curie CGP »](#). Développé par les généticiens et bioinformaticiens de l'Institut Curie en collaboration avec la société Agilent, cet outil « SureSelect CD Curie CGP » permet de réaliser, en un seul test et en peu de temps, le

séquençage d'un panel de 571 gènes impliqués dans le cancer. Cela permet d'y détecter des anomalies génétiques clés mais aussi d'examiner des signatures moléculaires et des réarrangements génomiques structuraux. Objectif ? Obtenir de puissantes informations pour le diagnostic, le pronostic, la prédiction de la réponse aux thérapies ciblées, la mise en évidence de prédispositions génétiques aux cancers et la participation de patients aux essais cliniques.



Des mécanismes qui déstabilisent le génome



Marquage de cellules tumorales (en jaune : le noyau ; en magenta : le centrosome et en bleu : les microtubules.
© Institut Curie / Anthony Simon- Equipe Basto

En dehors des défauts de réparation de l'ADN, **d'autres mécanismes se produisent au cours de la transformation maligne et restent encore à explorer et comprendre.** A ce titre, l'équipe Biologie des centrosomes et de l'instabilité génétique de l'Institut Curie menée par le Dr Renata Basto, directrice de recherche au CNRS, s'intéresse tout particulièrement au centrosome. Cette organelle cellulaire régule des processus très variés tels que la division cellulaire, la progression dans le cycle cellulaire, la polarité ou encore la migration. **Or, des défauts du nombre ou de structure du centrosome sont associés à différents types de cancer et il est donc essentiel de comprendre leur genèse et leur conséquence.**

La cellule tumorale sous influence du micro-environnement

Les cellules tumorales ne sont pas isolées au sein de l'organisme. Elles interagissent avec leurs voisines, a priori saines, et **c'est tout un écosystème que la cellule tumorale détourne à son avantage.** Elle est en effet capable de faire croître des nouveaux vaisseaux sanguins pour subvenir à ses besoins en oxygène et en nutriments, de détourner les cellules immunitaires pour mieux se développer mais aussi d'utiliser les fibroblastes (les cellules qui forment une sorte de charpente dans tous nos tissus) pour mieux se disséminer dans l'organisme. Les scientifiques de l'Institut Curie s'attèlent à comprendre les interactions des cellules tumorales avec leur micro-environnement. En particulier, les chercheurs étudient comment les cellules cancéreuses parviennent à échapper à l'immunité, avec pour objectif de proposer des stratégies pour les contrecarrer.

