L'UCL dévoile comment le « cancer cannibale » peut tuer une tumeur

RECHERCHE Des tests ont déjà été menés avec succès sur des cancers humains

▶ Pour survivre, la cellule cancéreuse peut aller jusqu'à se manger elle-même.

▶ Les scientifiques ont trouvé comment bloquer le mécanisme. Et assécher la tumeur.

Une équipe de chercheurs de l'UCL pourrait avoir identifié une arme majeure contre le cancer en étudiant un phénomène jusqu'ici mystérieux : une cellule cancéreuse exposée à la privation d'aliments peut survivre en consommant des éléments importants d'elle-même. En se « mangeant elle-même », en quelque sorte. Ce mécanisme, appelé « autophagie », était connu des chercheurs, mais ils en ignoraient le processus exact.

Les scientifiques de l'UCL ont non seulement élucidé un nouveau contrôle moléculaire en action, mais ont également découvert comment bloquer ce mécanisme de survie de la cellule cancéreuse. Et l'ont testé sur des lignées de cellules cancéreuses humaines et sur des cancers humains chez la souris : et cela fonctionne. Sur tous les types de cancers testés ! De quoi décrocher les colonnes de la très prestigieuse revue *Cancer Cell*, qui publie leurs résultats ce mardi. Et en exclusivité dans *Le Soir* pour la presse non spécialisée. Car si un médicament stable parvenait à être mis au point sur la base de cette découverte, elle pourrait représenter une découverte majeure contre le cancer.

La cellule cancéreuse mieux ciblée

L'équipe du professeur Pierre Sonveaux a en effet établi qu'une enzyme métabolique, la lactate déshydrogénase B (LDHB), est absolument nécessaire à l'autophagie. En la bloquant, la survie de la cellule cancéreuse est mise en péril, tandis que les cellules saines ne sont absolument pas touchées par le traitement parce qu'elles n'utilisent que très peu ce mécanisme de nutrition. Contrairement aux radiothérapie et chimiothérapie traditionnellement employées contre les cancers et qui provoquent d'importants effets secondaires sur les tissus sains des patients.

« *C'est la beauté de la chose : si vous mettez de l'eau de javel dans une boîte de Pétri, vous tuez toutes les cellules cancéreuses. Mais vous ne pouvez évidemment pas mettre de l'eau de javel dans un corps humain, parce que ce traitement n'est pas sélectif. Ici, la cible que nous avons déterminée ne concerne que les cellules cancéreuses, pas les cellules normales* », explique Pierre Sonveaux. Détail piquant : l'autophagie a déjà été utilisée comme cible anti-cancer, mais le médicament alors employé avait été délaissé par les grandes firmes pharmaceutiques, faute d'y voir une source de revenus. Il provoquait par ailleurs des effets secondaires imprévisibles. Heureusement, la molécule identifiée par les chercheurs de l'UCL cible plus précisément la cellule cancéreuse. ■

FRÉDÉRIC SOUMOIS

Le professeur Pierre Sonveaux compare le comportement des cellules à celui des survivants du crash dans la cordillère des Andes en 1972. « Les survivants vont d'abord manger la nourriture présente dans l'avion. Si tout est épuisé, on peut imaginer qu'ils s'adonnent au cannibalisme ou même... se mangent eux-mêmes. C'est ce que font les cellules cancéreuses. » © D.R.

le chercheur « Ces cellules survivent à la famine »

ENTRETIEN

Le professeur Pierre Sonveaux dirige l'équipe responsable de la découverte au sein de l'Institut de recherche expérimentale et clinique de l'UCL.

Pierre Sonveaux, de l'UCL. © DALIMONTE.

Qu'est-ce qui vous a mis sur la piste de cette molécule ?

On peut dire que c'est un heureux hasard et le fruit du travail acharné de deux jeunes chercheurs de mon équipe, Lucie Brisson et Piotr Banski.

Il faut savoir que les cellules tumorales sont grandes consommatrices d'énergie et que cette consommation, à terme, crée autour d'elles un désert métabolique. Elles ont donc développé des stratégies de survie. C'est comme si vous étiez dans un avion qui s'écrase dans le désert. Les survivants vont d'abord manger la nourriture présente dans l'avion, puis éventuellement les ressources disponibles sur place. Si tout est épuisé, on peut imaginer que, comme c'est arrivé dans l'histoire avec un avion uruguayen en 1972 ou pour le radeau de la Méduse, les survivants s'adonnent au cannibalisme ou même... se mangent eux-mêmes. C'est ce que font les cellules cancéreuses, plutôt que de disparaître. Elles n'ont évidemment aucune conscience, elles ne choisissent pas ce comportement, c'est l'aboutissement d'adaptations et de l'évolution.

Mais se manger elles-mêmes devrait aboutir à leur mort...

Si le manque de nutriments est radical, cela peut se produire, mais les cellules cancéreuses consomment d'abord des éléments, comme les mitochondries et certaines protéines, qui ne sont pas essentielles à leur fonctionnement en période de disette. Et quand les ressources reviennent, elles peuvent se reconstituer, s'étendre et croître à nouveau.

Ces cellules ont développé d'autres stratégies, comme le fait de créer de nouveaux vaisseaux sanguins ou encore de s'échanger des nutriments, sur base d'une véritable collaboration entre cellules tumorales. D'autres encore vont se mettre en sommeil, comme si elles s'enterraient sous terre, en consommant un minimum d'énergie, ce qui leur permet, parfois plusieurs années après un traitement qui les a combattues efficacement, de réapparaître lors d'une rechute de la maladie. Exactement comme certaines bactéries qui restent enfouies dans le sol pendant des années avant de se réactiver.

C'est en cherchant à comprendre les mécanismes qui permettent aux cellules tumorales de survivre que nous avons identifié le rôle essentiel de la LDHB dans l'autophagie. Ainsi, des cellules, qui sont pourtant largement pourvues en oxygène et en glucose, vont consommer du lactate en provenance d'autres cellules de la même tumeur, qui ont moins d'accès direct au glucose.

Or, ce lactate est théoriquement un déchet. Pourquoi le préférer au glucose ? Parce que le lactate, lors de son assimilation, va produire des protons qui vont acidifier les lysosomes à l'intérieur des cellules. Un mécanisme qui permet... l'autophagie quand elle est nécessaire. Bloquez la lactate déshydrogénase B, l'enzyme qui permet ce mécanisme, et vous empêchez l'autophagie, donc la survie de la cellule tumorale. Les lysosomes sont essentiels aux cellules tumorales. Doit-on rappeler que leur découverte a valu le Nobel au professeur De Duve ? Ce processus, complexe, explique que les cellules tumorales survivent plus longtemps à une situation de famine que les cellules normales. ■

Propos recueillis par Fr.So

DISPONIBLE QUAND ?

« Au moins dix ans de recherche »

Avant qu'un médicament utilisant cette technique arrive sur le marché, il faudra s'armer de patience, précise Pierre Sonveaux.

On pourrait vous objecter que votre inhibiteur d'enzyme ne fonctionne actuellement que sur des souris...

La preuve de l'efficacité de la stratégie a été faite sur des souris porteuses d'un cancer du col de l'utérus ou d'un cancer du côlon humains. Ce sont des tumeurs humaines, greffées à des souris. Et notre nouvelle stratégie thérapeutique coupe deux voies d'adaptation majeures des tumeurs, la capacité de coopération et celle d'autophagie. On connaissait l'enzyme, mais nous en dévoilons le rôle exact, bien plus important que supposé. Et nous fournissons la clé de son blocage.

Est-ce à dire que vous dévoilez aujourd'hui ce qui sera un traitement majeur contre le cancer ?

C'est beaucoup trop tôt pour en être sûr. Pour mettre au point un médicament pour l'humain, il faut mener de nombreuses étapes de test, nous n'en sommes qu'aux prémices. Mais nous savons que l'inhibition de cette enzyme n'impacte pas d'autres enzymes proches, ce qui aurait pu constituer un risque d'effets secondaires importants. Au minimum quatre ans vont être nécessaires pour développer correctement une première molécule, ce qu'on appelle un « lead » dans notre jargon. Puis il faudra la transformer en médicament pour l'homme. Soluble dans l'eau, pour qu'elle puisse circuler dans le sang. Soluble dans la graisse, puisqu'elle doit pénétrer dans les cellules tumorales. Il faudra au moins six à huit ans supplémentaires pour cette seconde étape, en estimant des délais minimum. Et l'aide continue du Télévie et du FNRS...

FR.SO

22294770