



communiqué
de
presse



8 octobre 2014

CANCER DU COLON

Deux altérations génétiques à l'origine des métastases

Avec environ 42 000 nouveaux cas estimés en 2012 en France, le cancer du côlon se situe, tous sexes confondus, au troisième rang des cancers les plus fréquents, et au deuxième en termes de mortalité après le cancer du poumon. L'un des défis à relever est de réussir à le traiter dès lors que des métastases sont présentes. Les chercheurs de l'Institut Curie, de l'Inserm et du CNRS décrivent – théoriquement et expérimentalement – dans la revue *Nature Communications* la combinaison de deux altérations génétiques responsables de la dissémination tumorale. En plus des connaissances sur la progression tumorale, le modèle de cancer du côlon ainsi mis au point offre la possibilité de tester de nouvelles thérapies pour enrayer les métastases.

Au moment du diagnostic d'un cancer du côlon, 25 % des personnes présentent déjà des métastases et 25 % à 35 % en développeront lors la progression de leur maladie. Si le point de départ de tout processus tumoral est l'altération de l'ADN d'une cellule, la survenue de métastases résulte d'une succession d'accidents génétiques. Toutes les altérations ne présentent pas le même risque. Alors quelles sont les étapes indispensables à la survenue des métastases ? Cette question est clé pour les chercheurs et les soignants en cancérologie, car tant que le cancer reste localisé, l'association de la chirurgie et de la radiothérapie peut en venir à bout. En revanche, dès lors que celui-ci a commencé à disséminer son traitement devient plus difficile. La mise au point de thérapies efficaces, ciblées sur les défauts de la cellule, réclame une compréhension de la biologie de la tumeur. Afin de mieux comprendre ce processus long et extrêmement complexe et de découvrir de nouvelles voies thérapeutiques, il est crucial d'élucider l'ensemble des étapes de la progression tumorale, de la mutation initiale jusqu'au développement des métastases.

L'alliance de la théorie et de l'expérience

« Grâce à un modèle mathématique compilant les données de plus de 200 publications scientifiques, nous avons tout d'abord identifié deux acteurs indispensables à la transition épithélio-mésenchymateuse dans les cellules intestinales », explique Inna Kuperstein, chercheuse dans l'[équipe d'Emmanuel Barillot](#). Cette transition convertit les cellules épithéliales en une forme dite mésenchymateuse¹. Ces cellules moins spécialisées et plus

¹ Le mésenchyme est un tissu de soutien embryonnaire à l'origine de diverses formes de ces tissus chez l'adulte.

plastiques perdent notamment leur capacité d'adhésion entre elles et acquièrent des propriétés leur permettant de migrer et se « fondre » dans l'environnement proche. La transition épithélio-mésenchymateuse représenterait pour les cellules tumorales le premier pas vers la dissémination.

« Pour passer ce cap, notre modèle montre que deux verrous doivent sauter dans les cellules de l'intestin : le récepteur Notch doit être activé et le gène p53 doit être perdu », commente Andreï Zinovyev, coordinateur de l'étude mathématique à l'Institut Curie.

Ensuite les chercheurs ont développé un modèle animal porteur de ces deux altérations dans le tissu intestinal. *« Ce modèle offre la possibilité d'étudier les cellules tumorales tout au long de leur développement et ainsi mieux comprendre les modifications nécessaires à la formation des métastases »,* explique Sylvie Robine, directrice de recherche Inserm à l'Institut Curie.

Premier constat : ces souris développent de nombreuses métastases et ce, dans plusieurs organes. **La combinaison des altérations de Notch et de p53 forme le terreau essentiel au développement de métastases d'un cancer du côlon.**

« Lorsque les cellules issues du cancer du côlon commencent à disséminer, elles perdent progressivement les caractéristiques de cellules de l'épithélium, tissu dont elles sont originaires, pour acquérir les spécificités des cellules du mésenchyme », poursuit-elle.

En outre, les marques du tissu mésenchymateux sont uniquement présentes dans les cellules du front invasif de la tumeur, dans les cellules qui se dirigent vers la « sortie » du tissu intestinal (le stroma). Les cellules qui échappent au tissu originel sont donc celles qui ont amorcé la transition épithélio-mésenchymateuse. *« Ce résultat est corroboré par l'analyse d'échantillons de cancers de côlon invasif et de métastases prélevés chez des patients, souligne le Pr Daniel Louvard², directeur de recherche CNRS à l'Institut Curie, les cellules présentes dans ces prélèvements possèdent les spécificités du mésenchyme, et pas celles des épithéliums. »*

Grâce aux recherches conjointes des bioinformaticiens de l'équipe d'Emmanuel Barillot et des biologistes de l'équipe du Pr Daniel Louvard, les étapes de la progression tumorale et les divers chemins conduisant au cancer du côlon livrent progressivement leurs secrets.

« La combinaison des altérations de p53 et Notch crée les conditions les plus favorables au développement de métastases dans les cancers du côlon » précise le Pr Daniel Louvard.

Les souris mises au point constituent un excellent modèle pré-clinique et à ce titre elles pourront servir de base à la recherche de nouvelles cibles thérapeutiques. C'est en connaissant les altérations spécifiques de la tumeur d'un individu que des traitements personnalisés mieux ciblés et d'autant plus efficaces pourront voir le jour.

Références

Concomitant Notch activation and p53 deletion trigger epithelial-to-mesenchymal transition and metastasis in mouse gut

Maia Chanrion^{1,2}, Inna Kuperstein^{1,3}, Cédric Barrière^{1,2}, Fatima El Marjou^{1,2}, David Cohen^{1,3}, Danijela Vignjevic^{1,2}, Lev Stimmer^{1,2}, Perrine Paul-Gilloteaux^{1,4}, Ivan Bièche^{5,6}, Silvina Dos Reis Tavares^{1,2}, Giuseppe-Fulvio Boccia^{1,2,z}, Wulfran Cacheux⁷, Didier Meseure⁷, Silvia Fre^{1,8,9}, Loredana Martignetti^{1,3}, Patricia Legoix-Né¹⁰, Elodie Girard^{1,3}, Luc Fetler^{1,11}, Emmanuel Barillot^{1,3}, Daniel Louvard^{1,2}, Andreï Zinovyev^{1,3}, Sylvie Robine^{1,2}

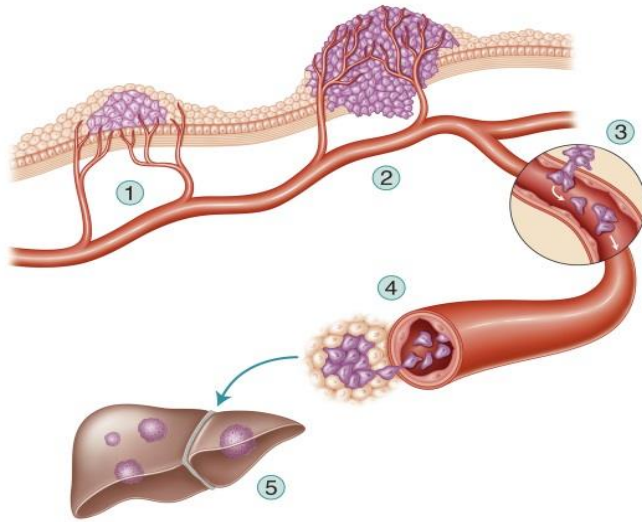
1 Institut Curie, Centre de Recherche, Paris 75248, France. 2 CNRS UMR 144, Paris 75248, France. 3 Inserm, U900, Paris 75248, France. 4 Cell and Tissue Imaging Facility, PICT-IBiSA, CNRS, UMR 144, Paris, France. 5

² Le Pr Daniel Louvard est directeur honoraire du Centre de Recherche de l'Institut Curie et actuellement conseiller du président pour les relations internationales de l'Institut Curie.

Maia Chanrion membre de l'équipe de Daniel Louvard a contribué aux travaux expérimentaux, Inna Kuperstein et David Cohen membres de l'équipe d'Emmanuel Barillot ont participé à l'étude Bioinformatique.

Nature Communications, 8 octobre 2014

De la tumeur aux métastases, une multitude d'événements



1 - Au départ, la tumeur est locale et à ce stade, chirurgie, chimiothérapie et radiothérapie, associées ou non, permettent la plupart du temps de guérir le patient.

2 - Certaines tumeurs cancéreuses ne vont pas arrêter leur progression à l'invasion du seul tissu d'origine. Selon les dernières découvertes des chercheurs de l'Institut Curie, du CNRS et de l'Inserm, les cellules cancéreuses qui ont opéré une transition épithélio-mésenchymateuse perdent leur capacité d'adhérence avec les cellules voisines. Elles acquièrent alors la capacité d'échapper au tissu originel puis d'envahir progressivement les tissus limitrophes jusqu'à ce qu'elles atteignent un vaisseau sanguin ou lymphatique.

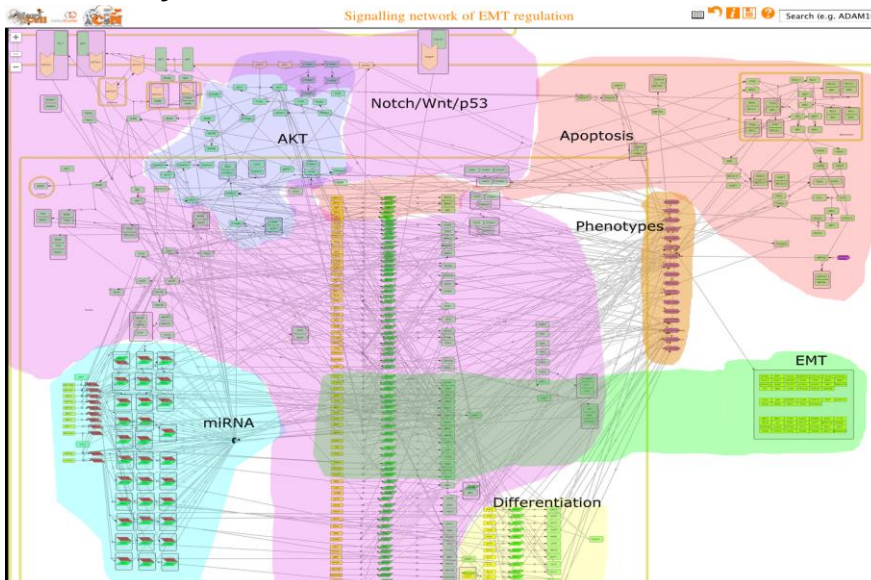
3 - Une fois que les cellules tumorales ont atteint le système sanguin, elles se propagent dans l'ensemble de l'organisme.

4 - Seule une infime fraction de ces cellules tumorales « circulantes » parviendra à se fixer à la paroi d'un capillaire pour ensuite envahir un nouveau tissu et donner naissance à une métastase. Les cellules possèdent alors des caractéristiques des cellules mésenchymateuses.

Tous les organes peuvent être le siège de métastases, mais chaque type de cancer développe des métastases le plus souvent aux mêmes endroits. Ainsi, un des organes cibles des métastases de tumeurs du sein, du côlon et de la choroïde est le foie.

© Eléonore Lamoglia/Institut Curie

Carte du réseau de signalisation participant à la transition épithélio-mésenchymateuse



L'Institut Curie, acteur de référence de la lutte contre le cancer, associe le premier centre de recherche français en cancérologie et un ensemble hospitalier de pointe référent pour la prise en charge des cancers du sein, des tumeurs pédiatriques et de celles de l'œil. Fondé en 1909 par Marie Curie, l'Institut Curie rassemble plus de 3 400 chercheurs, médecins et soignants autour de ses 3 missions : soins, recherche et enseignement. Fondation privée reconnue d'utilité publique habilitée à recevoir des dons et des legs, l'Institut Curie peut, grâce au soutien de ses donateurs, accélérer les découvertes et ainsi améliorer les traitements et la qualité de vie des malades. Pour en savoir plus : www.curie.fr

CONTACT PRESSE

Catherine Goupillon-Senghor Tél. 01 56 24 55 23 / Port. 06 13 91 63 63 / service.presse@curie.fr

Fondation privée reconnue d'utilité publique depuis 1921