

# ACADÉMIE DES SCIENCES DES TRAVAUX ORIGI



LE DR GUIDO KROEMER A REÇU  
LE PRIX MERGIER BOURDEIX  
POUR SA COMPRÉHENSION  
DES MÉCANISMES DE RÉSISTANCE  
À LA CHIMIOTHÉRAPIE.



# NAUX RÉCOMPENSÉS



LE DR WILLIAM VAINCHENKER, DIRECTEUR DE RECHERCHE INSERM À L'IGR, A OBTENU LE PRIX DE LA FONDATION AGF-INSTITUT DE FRANCE.

Trois chercheurs labellisés par la Ligue contre le cancer se sont vu remettre un prix prestigieux décerné par l'Académie des sciences. Guido Kroemer, Patrick Mehlen et William Vainchenker nous racontent leurs découvertes.

L'Académie des sciences récompense chaque année des chercheurs pour la haute qualité de leurs travaux de recherche fondamentale et appliquée. En février 2008, des scientifiques soutenus par la Ligue se sont vu attribuer trois prix suite à leurs contributions novatrices dans la mise au point de traitements anticancéreux et dans l'amélioration de la réponse à la chimiothérapie. Leur point commun : un sujet de recherche original, loin des modes, et une persévérance qui a payé. Le Dr Patrick Mehlen, directeur de recherche CNRS au centre Léon Bérard de Lyon, a reçu le prix de cancérologie de la fondation Simone et Cino Del Duca de l'Institut de France pour la découverte d'un mécanisme de mort cellulaire inattendu, ayant inspiré un traitement pour enrayer le développement des cancers du sein et des neuroblastomes. Autre chercheur primé : le Dr William

Vainchenker, directeur de recherche Inserm à l'institut Gustave-Roussy (IGR) de Villejuif, qui a obtenu le prix de la fondation AGF-Institut de France. Lui et ses collègues ont expliqué comment bloquer certains syndromes myéloprolifératifs pouvant évoluer vers une leucémie. Enfin, le Dr Guido Kroemer, également directeur de recherche Inserm à l'IGR, s'est vu décerner le prix Mergier Bourdeix pour sa compréhension des mécanismes de résistance à la chimiothérapie.

## Contre la résistance à la chimiothérapie

Selon le Dr Kroemer, « la recherche sur la mort rend service à la vie ». Ce scientifique polyglotte, de nationalité autrichienne et espagnole, a choisi la France pour étudier la mort cellulaire, un mécanisme naturel, qui, lorsqu'il se dérègle, favorise le développement d'un cancer. « C'est aussi bien l'excès que le défaut de mort » >>>

►►► *cellulaire qui nous rend malade* », souligne-t-il. Dans le cas du cancer, c'est le défaut qui est à redouter, avec une accumulation de cellules malignes ne voulant pas mourir : « *C'est la notion paradoxale de mort vitale.* » Guido Kroemer focalise toute son attention sur les différents types de mort cellulaire induits par les traitements anticancéreux. Car si la cellule ne veut pas mourir, il faut l'y obliger. La question est de savoir quel type de « suicide » elle choisira en réponse à la chimiothérapie. Suivant son choix, l'organisme pourra développer un mécanisme de résistance, empêchant la chimiothérapie de faire son travail et augmentant le risque de rechute. Les travaux du chercheur et de son équipe, qui ont permis d'avancer dans la compréhension des mécanismes de décision de la cellule, pourront aboutir à la mise au point de molécules pouvant « *renverser la résistance à l'induction de la mort* », en fournissant au système immunitaire les armes dont il a besoin.

### L'obstination a du bon

Patrick Mehlen s'intéresse également aux mécanismes de mort cellulaire et a proposé en 1999 une hypothèse tout à fait originale, allant à l'encontre d'un dogme alors largement accepté. Il nous l'explique : « *Pour mourir, on pensait qu'une cellule avait toujours besoin d'un signal provenant d'une molécule informative extérieure, appelée ligand, reconnue par un récepteur de la cellule.*

*Nous avons proposé l'existence de récepteurs indépendants qui fonctionnent... à l'envers ! Ainsi, le ligand ne serait pas ici un vecteur de mort, mais de vie, et la cellule ne pourrait survivre qu'en sa présence.* » Malgré la réticence de la communauté scientifique, le chercheur et son équipe ont suivi leur intuition, et c'est en 2003 que la preuve de leur hypothèse a été faite. Le Dr Mehlen a par la suite analysé comment cette voie de régulation de la vie et de la mort est perturbée dans le cas de certains cancers : « *Lorsque la cellule maligne a utilisé tous les ligands qui l'entourent pour subsister, elle se met à en fabriquer elle-même et devient immortelle* », raconte le scientifique. La découverte de ce mécanisme, qui intervient dans 60 à 70 % des cancers métastatiques du sein et dans 40 % des neuroblastomes, a donné lieu à un nouvel axe de traitement, aujourd'hui en phase préclinique. L'idée : utiliser des molécules capables d'interférer entre le ligand et le récepteur indépendant de façon à empêcher la tumeur d'assurer elle-même sa survie.

### Stopper la surproduction de cellules sanguines

William Vainchenker, à l'instar de Patrick Mehlen, a jeté son dévolu sur un sujet considéré comme marginal. Cet hématologue a découvert en 2004 le mécanisme cellulaire en cause dans certains syndromes myéloprolifératifs, des pathologies caractérisées par une production

exagérée des cellules de la moelle et pouvant évoluer vers une leucémie. « *Lorsque l'organisme a besoin de produire des cellules sanguines, il fait appel à un processus de différenciation des cellules souches de la moelle osseuse* », explique le Dr Vainchenker. Pour se différencier et se multiplier, les cellules doivent recevoir un signal de l'extérieur, donné par un ligand. « *Nous avons découvert que ce signal pouvait être donné, à tort, par des protéines altérées* », raconte le chercheur. Conséquences ? En présence de cette protéine, la différenciation a lieu spontanément et la production des cellules sanguines s'emballent. Cette





découverte a permis de progresser dans l'élaboration de nouveaux traitements. Deux molécules stoppant l'activité de cette protéine mutée « à abattre » font l'objet d'essais cliniques aux Etats-Unis tandis que deux autres devraient entrer dans une phase de tests en France d'ici à la fin de l'année. ■

**STÉPHANIE DELAGE**



## CRI D'ALARME

L'enthousiasme de ces chercheurs laisse parfois place à un peu d'amertume. William Vainchenker ne mâche pas ses mots : « *L'évolution de la recherche en France est tragique, déplore-t-il. Il y a de moins en moins de structures de long terme et nous sommes en train de perdre notre spécificité française pour essayer de nous calquer sur les Etats-Unis, avec moins de moyens.* »

Guido Kroemer ajoute : « *Il faut faire appel à une multitude d'organismes pour financer nos recherches, ce qui génère un effort administratif démesuré.* » Un peu d'espoir tout de même ? L'aide pluriannuelle apportée par la Ligue contre le cancer semble faciliter l'émergence de sujets marginaux, qui peuvent – et ces scientifiques en ont donné la preuve – mener à de belles découvertes.