



## DES SCIENTIFIQUES DE L'IRB BARCELONA DÉCOUVRENT UN MÉCANISME ESSENTIEL PERMETTANT AU CANCER COLORECTAL D'ÉVOLUER VERS LA MÉTASTASE

- L'étude qui sera publiée dans la prestigieuse revue *Cancer Cell* révèle que les cellules tumorales de colon nécessitent le soutien de cellules saines pour coloniser les organes durant le processus métastatique.
- La présence de la molécule TGF-beta dans l'environnement tumoral pousse les cellules saines à fabriquer l'interleukine 11 (IL-11), une protéine qui va modifier le programme génétique des cellules tumorales, les aidant à survivre durant le processus de dissémination du cancer.
- Cette découverte ouvre la porte à d'importantes améliorations dans le diagnostic et le traitement de patients atteints de cancer colorectal.

Barcelone, lundi 12 novembre 2012.- Un groupe de 17 chercheurs sous la direction d'Eduard Batlle et d'Elena Sancho, du Laboratoire de Cancer Colorectal de l'Institut de Recherche Biomédicale (IRB Barcelona), a découvert que la capacité d'un cancer colorectal à resurgir sous forme de métastases est liée au stroma, ces cellules saines qui entourent la tumeur. Bien que l'hypothèse d'une complicité du stroma ait été largement débattue, pour la première fois, un article scientifique démontre la fonction fondamentale de ces cellules saines de l'environnement tumoral dans l'établissement de métastases pour un type de cancer donné. La découverte, que publiera demain en couverture la revue *Cancer Cell*, suggère un bénéfice à très court terme pour les patients puisque d'ici à un peu plus de cinq ans, il pourrait exister un outil de diagnostic précoce permettant de prédire les rechutes jusqu'à dix ans avant leur apparition et d'adapter le traitement selon le pronostic. Le directeur de laboratoire, Eduard Batlle, chercheur ICREA, récompensé par une ERC Starting Grant, et Elena Sancho, chercheur associée, ont présenté ces résultats lors d'une conférence de presse organisée durant le Congrès International Barcelona Biomed intitulé « Cellules souches normales et tumorales », organisé par l'IRB Barcelona et la fondation BBVA.

### **Les cellules saines de l'environnement tumoral sont corrompues par les cellules souches cancéreuses**

En analysant 345 cas de patients atteints de cancer du colon extraits de bases de données publiques et des prélèvements fournis par trois hôpitaux de Barcelone, cette équipe a pu identifier les principaux acteurs impliqués dans ce processus métastatique. Selon eux, lorsqu'elles atteignent le foie, organe abritant normalement les métastases de colon, les cellules souches tumorales libèrent une molécule appelée TGF-beta. Les cellules de l'environnement tumoral, comme par exemple, les macrophages, les leucocytes, les fibroblastes et les cellules endothéliales, répondent à la présence de TGF-beta en libérant

d'autres molécules. Ces scientifiques ont observé que la production d'interleukine 11 (IL-11) par les cellules de l'environnement tumoral induisent une série de changements génétiques dans les cellules souches tumorales, leurs conférant la capacité de survivre dans l'organe nouvellement colonisé.

« Cet article engendrera un changement dans les concepts établis », explique Batlle. « Jusqu'à présent, pour savoir si un patient atteint de cancer du colon développerait des métastases, on étudiait les cellules tumorales. A la suite de ce travail, il s'agira d'examiner le terreau plutôt que la semence ». Et faisant un parallèle avec la flore : « nous pouvons prédire si une plante va pousser en évaluant la fertilité du terrain. Le TGF-beta serait alors l'engrais qui favoriserait la modification du sol rendant possible la croissance de la graine tumorale ». Ces scientifiques ont aussi observé que les cellules de la tumeur possèdent déjà cette capacité de modification de l'environnement dans l'organe de départ. « Nous pouvons déterminer si une métastase se produira ou non en effectuant une mesure indirecte. En d'autres termes, si l'on observe que le stroma est déjà modifié dans la tumeur primaire du colon, cela voudra dire que les cellules tumorales qui se disséminent continuellement auront la capacité de modifier et de coloniser l'environnement du foie par exemple », explique le français Alexandre Calon, premier auteur de l'article et chercheur post-doctoral dans le laboratoire de Batlle.

### **Un test diagnostique d'ici à cinq ans**

Le cancer du colon représente la seconde cause de mortalité par cancer dans le monde, de plus, les études épidémiologiques démontrent que 90% de la mortalité associée à tous types de cancer est due aux métastases. Le traitement habituel pour combattre cette maladie combine chirurgie et chimiothérapie. Après ces traitements, les patients présentent une période de rémission, qui peut varier de quelques mois à quelques années, après quoi 30 à 40% de ceux-ci rechutent dans la grande majorité des cas sous forme de métastases dans deux organes spécifiques, principalement le foie et parfois le poumon. Elena Sancho explique que « dans cinq ans nous pourrions avoir sur le marché un test diagnostique identifiant les patients à risque, ce qui permettrait d'ajuster le traitement en fonction de cette prédiction ».

Ces scientifiques ont observé qu'environ 15% des patients ne développeront jamais de métastases, et que ces mêmes patients présentaient un stroma très peu activé par TGF-beta. Cela signifie qu'avec un test diagnostique basé sur l'analyse de la signature génétique du stroma (présence de TGF-beta et d'interleukine 11, notamment), les médecins pourraient différencier les patients selon le risque de développer des métastases. Si les données de l'étude se confirment, entre 10 et 15% des malades n'auraient pas besoin de chimiothérapie avec un bénéfice direct sur leur santé et sur la gestion des ressources médicales. D'un autre côté, si le test prédit un risque élevé de métastase, on pourrait administrer de façon très précoce une thérapie plus agressive et imposer un suivi plus constant.

### **Validation des résultats scientifiques et possibilités de futurs traitements anti-métastatiques**

Ce groupe de chercheurs démontre aussi dans l'article de *Cancer Cell* qu'en éliminant le signal de TGF-beta dans le stroma, ils bloquent l'initiation de la métastase. Les chercheurs ont utilisé un inhibiteur de TGF-beta qui est en essai clinique pour d'autres maladies ; ils ont administré ce composant à des souris porteuses de tumeurs agressives. Les souris traitées avec ce composant se sont révélées résistantes à la formation de métastases. « Cette expérience sur souris nous a permis de valider le dialogue nécessaire entre TGF-beta et le stroma de la tumeur dans le processus métastatique. Les résultats obtenus sur souris indiquent aussi que ce traitement, dans le cas de patients à haut risque présentant une activation de TGF-beta, pourrait être extrêmement bénéfique s'il est proposé dans les phases initiales de la maladie », explique Batlle.

Ces chercheurs ont pu vérifier que la dépendance au TGF-beta est réservée à la phase initiale de la métastase. C'est-à-dire qu'une fois que la métastase s'est installée dans l'organe distant, l'administration de l'inhibiteur n'aurait plus d'effet. « Et c'est pour cette raison, », précise Batlle, « que le développement d'un médicament permettant de traiter le cancer du colon présente de nombreuses difficultés. Aujourd'hui, la grande majorité des inhibiteurs doivent premièrement être testés sur des patients présentant un pronostic irréversible. Les essais cliniques sont pensés pour mesurer l'incidence du produit sur la croissance tumorale, alors que la molécule que nous avons administrée aux souris ne fonctionne pas sur la croissance mais sur la phase initiale. Dans tous les cas, nous le soulignons dans l'article, mais il n'est pas en notre pouvoir de développer ce traitement ».

Cette étude a pu être menée grâce à la collaboration des médecins de l'hôpital Clinic de Barcelona, de l'hôpital del Mar, de l'hôpital Sant Pau et du groupe du Memorial Sloan Kettering Cancer Center (États-Unis) dirigé par **Joan Massagué**. **Joan Massagué**, qui est aussi directeur adjoint de l'IRB Barcelona et promoteur de l'étude des métastases dans cet Institut, a participé à l'étude en tant qu'expert dans le domaine de la métastase et de la molécule TGF-beta. A cette étude ont également participé **David Rossell**, chef de la plateforme de Bio-statistiques de l'IRB Barcelona, qui a joué un rôle clé dans l'analyse de données génomiques dérivées de cette étude ainsi que le groupe dirigé par le chimiste **Antoni Riera**, provenant aussi de l'IRB Barcelona, pour ses travaux avec l'inhibiteur de TGF-beta.

## Article de référence

### *Dependency of Colorectal Cancer on a TGF-beta-Driven Program in Stromal Cells for Metastasis Initiation*

Alexandre Calon, Elisa Espinet, Sergio Palomo-Ponce, Daniele V.F. Tauriello, Mar Iglesias, María Virtudes Céspedes, Marta Sevillano, Cristina Nadal, Peter Jung, Xiang H.-F. Zhang, Daniel Byrom, Antoni Riera, David Rossell, Ramon Mangues, Joan Massagué, Elena Sancho, Eduard Batlle.

*Cancer Cell* (2012) November 13, print issue

## CONCEPTS CLÉS DE L'ARTICLE

### Cellules souches tumorales

Toutes les cellules tumorales n'ont pas les mêmes propriétés. Beaucoup d'entre elles, bien que tumorales font seulement partie de la masse tumorale. Par conséquent, il existe dans une tumeur une hiérarchie de cellules tumorales. Au sommet de cette hiérarchie, résident les cellules souches qui possèdent la capacité de régénérer une tumeur et d'installer une métastase dans un organe distant.

### Stroma

Il s'agit du microenvironnement qui entoure les cellules tumorales. Le stroma est formé de types cellulaires différents recrutés par les cellules cancéreuses, et notamment : les cellules endothéliales - cellules allongées qui recouvrent l'intérieur de tous les vaisseaux sanguins ; les macrophages - cellules immunitaires ayant pour fonction le nettoyage et la défense des tissus ; les fibroblastes - cellules propres au tissu et chargées de la synthèse des composants de la matrice ; les leucocytes - cellules sanguines de réponse immunitaire, chargées de défendre l'organisme contre les substances étrangères et les agents infectieux.

La tumeur est capable de modifier la fonction de ces cellules à son avantage. Cette étude démontre pour la première fois le rôle fondamental du stroma permettant aux cellules tumorales du colon de créer une métastase dans le foie.

## **TGF-beta**

Facteur de croissance transformant beta. Il s'agit d'une protéine qui contrôle notamment la prolifération (croissance et division cellulaire) et la différenciation cellulaire (spécialisation dans un type cellulaire déterminé) dans la majorité des cellules. C'est un type de cytokine associée aux problèmes de système immunitaire, cancers, maladies du cœur, diabète, Parkinson, syndrome de Marfan, syndrome de Loeys-Diets et sida.

Joan Massagué est l'un des principaux experts mondiaux du TGF-beta. Le directeur adjoint de l'IRB Barcelona est reconnu au niveau international pour sa description de la cascade de signalisation de cette protéine et pour avoir défini les bases d'études de son dysfonctionnement dans les maladies.

La dérégulation du TGF-beta peut engendrer un développement tumoral. TGF-beta exerce des effets de suppression tumorale que les cellules malignes doivent contourner pour évoluer vers un stade malin. En outre, TGF-beta module des processus comme l'invasion cellulaire, la régulation du système immunitaire, la modification du microenvironnement, que les cellules malignes peuvent exploiter à leur propre avantage. Joan Massagué déterminait en 2008 la fonction principale de TGF-beta dans l'évolution du cancer du sein vers la métastase. Cette étude menée en collaboration avec l'IRB Barcelona, a permis d'expliquer de quelle manière le TGF-beta provoquait des changements dans la cellule tumorale, lui permettant de s'échapper de l'organe primaire. Dans l'étude présente, TGF-beta corrompt les cellules saines du stroma pour promouvoir la métastase.

## **Interleukine-11**

Il s'agit d'une protéine produite par les cellules du stroma. L'étude dirigée par Batlle et Sancho publiée dans *Cancer Cell* lui octroie un rôle essentiel dans la modification des cellules tumorales. Grâce à l'interleukine 11, les cellules tumorales parviennent à activer une série de gènes qui leur permettent de survivre dans un organe hostile durant la métastase. Sans l'action de l'interleukine 11, les cellules tumorales qui se sont disséminées vers d'autres organes meurent avant de pouvoir produire une métastase.

## **Le processus métastatique**

C'est le mécanisme de génération, par les cellules tumorales, de nouvelles tumeurs dans des organes distants et différents de l'organe primaire, dont elles se sont échappées. Le cancer colorectal produit généralement des métastases dans le foie et les poumons.

Dès les premiers stades, les tumeurs libèrent dans le sang des cellules cancéreuses potentiellement capables de créer des métastases. Or, la métastase est un processus inefficace, étant donné que peu de cellules sont capables de survivre jusqu'à l'organe cible (il existe beaucoup de cellules dédiées à la défense de l'organisme) ou à l'adaptation à un organe différent (il est extrêmement difficile pour une cellule de colon de survivre dans un environnement aussi différent que le foie). Malheureusement, l'apparition de métastases ne laisse que très peu d'espoir de survie. En effet, les études épidémiologiques démontrent que 90% de la mortalité associée à tout type de cancer est due aux métastases.

---

## **L'INSTITUT DE RECHERCHE BIOMEDICALE (IRB BARCELONA)**

Créé en 2005 par la *Generalitat* de Catalogne, l'Institut de Recherche Biomédicale (IRB Barcelona) est un des huit centres à avoir été labellisé **Centre d'Excellence Severo Ochoa** lors de sa première évaluation par le ministère de l'économie et de la compétitivité. Les 28 groupes de recherche qu'il héberge, se consacrent à la recherche fondamentale et appliquée composée à la fois de biologie moléculaire et cellulaire, de biologie structurale et informatique, et de chimie, associant des experts en protéomique, génomique, biostatistique

et microscopie digitale avancée. La structure de recherche est organisée en cinq programmes, avec pour objectif commun d'entreprendre des projets multidisciplinaires permettant d'aborder les problèmes biomédicaux et leurs retombées socioéconomiques, en mettant l'accent sur le cancer et les métastases. L'*IRB Barcelona* accueille 470 salariés de 37 nationalités distinctes. La finalité de cette mission consiste à transposer les découvertes fondamentales à la recherche clinique, en effet, depuis sa fondation, l'*IRB Barcelona* a déjà établi trois entreprises de biotechnologie. L'*IRB Barcelona* est situé dans le Parc scientifique de Barcelone (PCB), dans le campus universitaire de la *Universidad de Barcelona*. Directeur : Dr Joan J. Guinovart. Directeur adjoint : Dr Joan Massagué. [www.irbbarcelona.org](http://www.irbbarcelona.org)

---

Accès aux ressources audiovisuelles: <http://www.irbbarcelona.org/press.html>  
(images scientifiques, animation 3D métastases de cancer de colon et images de laboratoire avec Eduard Batlle, Elena Sancho et Alexandre Calon)

Explications des images scientifiques :

Colon\_cancer\_cells&stroma.tif :

Image microscopique d'une culture de cellules de cancer du colon entourées de cellules du stroma, principalement fibroblastes (en vert)

© E. Batlle lab, IRB Barcelona. Autor: Alexandre Calon

Colon\_epithelial\_cells.tif :

Les cellules épithéliales de colon (en bleu) forment une fine couche qui recouvre le colon. Le cancer du colon trouve son origine parmi ces cellules.

© E. Batlle lab, IRB Barcelona. Autor: Alexandre Calon

Fibroblast.tif :

Les cellules du stroma, comme le fibroblaste représenté sur cette image, aident les cellules tumorales de colon à produire une métastase.

© E. Batlle lab, IRB Barcelona. Autor: Alexandre Calon