

## 4

# CANCER DE L'OVAIRE : ON PENSE SOUVENT AUX CELLULES TUMORALES MAIS ON OUBLIE LE RESTE ! VERS UN NOUVEAU TRAITEMENT ET AU DELÀ

Chaque année en France, 4 500 femmes sont diagnostiquées du cancer de l'ovaire. En raison d'un diagnostic souvent tardif, le pronostic reste sombre avec un taux de survie globale à 5 ans de 45 %. Les traitements d'aujourd'hui ne sont pas suffisants pour guérir le cancer de l'ovaire chez les femmes. Mes recherches ont permis d'ouvrir la voie vers un traitement complémentaire à la chimiothérapie, plus efficace. Il s'agit d'éliminer les cellules de soutien appelées vulgairement CAF-S1 en ciblant YAP1, un élément qui joue un rôle clé dans la chimiorésistance.

## Une patiente comme une autre ?

Cela fait maintenant deux ans que Rose a été diagnostiquée d'un cancer de l'ovaire de haut grade. Rose s'est donc rendue à l'hôpital pour une opération chirurgicale, afin que les médecins lui retirent sa tumeur. Cette dernière étant déjà à un stade avancé, la chirurgie n'a pas suffi à éradiquer le cancer. Malheureusement pour Rose la chimiothérapie s'est alors avérée nécessaire. Rose bénéficie des meilleurs traitements existants pour combattre le cancer de l'ovaire : la chirurgie et la chimiothérapie. Cependant comme beaucoup d'autres patientes, quelques mois après la chimiothérapie, Rose n'y a pas répondu et a rechuté. Pendant ce temps, Rose et de nombreuses patientes ont consenti à participer à la recherche scientifique que j'ai menée, ouvrant l'espoir à un traitement plus efficace.

## La rechute : qui sont les suspects ?

J'ai voulu comprendre ce qui expliquait la chimiorésistance de Rose. J'ai donc étudié de près sa tumeur avant et après chimiothérapie. Pour cela, j'ai relevé la quantité des éléments constituant la tumeur, pour connaître l'effet qu'avait la chimiothérapie sur eux. Afin d'étudier le contenu cellulaire de la tumeur, j'ai attribué à chacun des groupes une couleur, avant de les analyser avec un appareil. Quand la tumeur passe à travers l'appareil, les cellules sont identifiées et séparées selon leurs couleurs. La machine peut alors compter la proportion des cellules colorées dans la tumeur. Parmi ces cellules j'ai retrouvé les cellules immunitaires : les cellules tueuses, et les cellules régulatrices. Les cellules tueuses permettent d'éliminer tout agent pathogène. En l'absence d'agent pathogène, les cellules régulatrices neutralisent les cellules tueuses. Dans la tumeur, j'ai pu également observer les cellules tumorales, très agressives, et des CAF. Elles me paraissaient toutes les deux être un bon suspect responsable des rechutes. Les CAF sont des cellules fibroblastiques qui baignent dans la tumeur. En temps normal ces cellules ne présentent aucun danger, mais une fois rattachés à une tumeur les CAF peuvent être rusés.

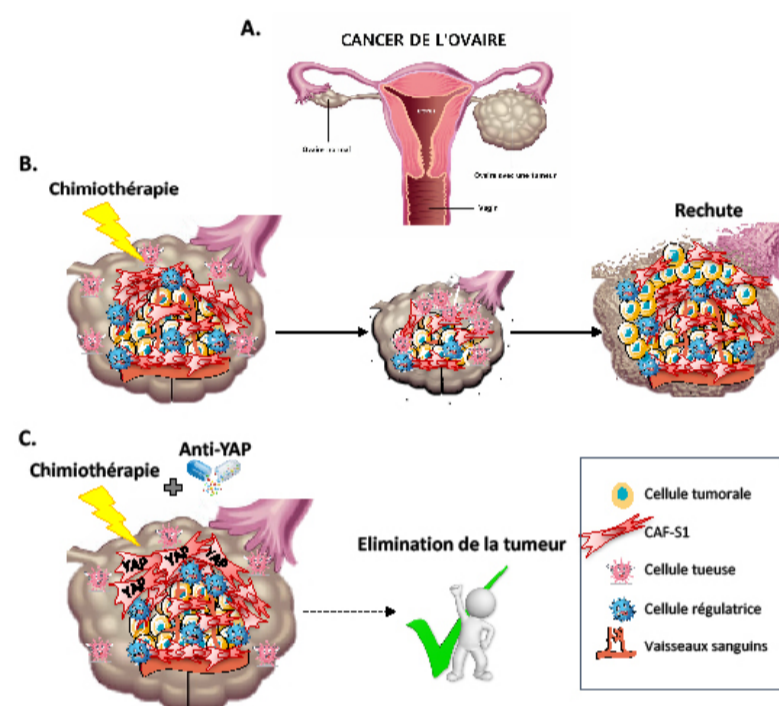


Figure : Représentation schématique des effets des traitements dans le cancer ovarien

A. Schéma de l'ovaire: l'ovaire gauche est sain et l'ovaire droit est tumoral

B. La chimiothérapie permet de réduire la taille de la tumeur mais induit une rechute couramment.

C. La combinaison de la chimiothérapie avec une molécule ciblant YAP dans les cellules CAF-S1 pourrait avoir des résultats prometteurs dans le cancer ovarien.

## CAF : Complices ou Victimes des cellules tumorales ?

Un sous-groupe des CAF appelé CAF-S1 interagit avec les cellules immunitaires. En effet, avant chimiothérapie, les CAF-S1 attirent les cellules régulatrices et éloignent les cellules tueuses, les empêchant de lutter contre les cellules tumorales. J'ai démontré cela en cultivant ensemble les cellules régulatrices et les CAF-S1. Les cellules régulatrices ont été d'avantage activées en présence des CAF-S1 que seules. Les CAF-S1 ne sont donc pas des victimes. Après chimiothérapie, j'ai constaté la diminution des cellules tumorales et des CAF-S1. La diminution des CAF-S1 justifie l'augmentation des cellules tueuses. Malheureusement, le peu de CAF-S1 restantes sont capables de redévelopper la tumeur de Rose et d'entraîner sa rechute. Les CAF-S1 sont donc complices des cellules tumorales.

## Qui se cache sous le masque de CAF-S1 ?

Au cours de mes recherches, j'ai ciblé un élément parmi les CAF-S1 qui pourrait être à l'origine de la résistance à la chimiothérapie. Il s'agit de la protéine YAP1. En utilisant un traitement complémentaire à la chimiothérapie sur un modèle biologique de cancer de l'ovaire qui cible YAP1, les résultats se sont montrés très satisfaisants. Lorsque j'ai supprimé les protéines YAP1 au sein des CAF-S1, j'ai pu constater que les CAF-S1 se désactivaient. En conséquence, les cellules tueuses et régulatrices reprennent leur activité normale permettant la destruction de la tumeur.

## Comment nous agissons pour que d'autres patientes ne suivent pas le destin de Rose ?

Nous espérons que Lucie et d'autres patientes récemment diagnostiquées pourront bientôt bénéficier d'un traitement plus efficace que ceux utilisés actuellement. Lucie pourra vivre heureuse et réaliser son plus grand rêve : devenir maman, et ainsi rétablir la mélodie du bonheur.