



La mort programmée des cellules: un mécanisme à réactiver pour lutter contre le cancer

**Par Patrick MEHLEN, Membre élu dans la section de
Biologie humaine et sciences médicales**

Mr le Président, Madame, Monsieur les Secrétaires perpétuels, mes chers Confrères,

Mon centre d'intérêt depuis le début de ma carrière scientifique est de comprendre les mécanismes qui conduisent une cellule à s'engager dans un processus de destruction, on parle de mort cellulaire. Comme vous le savez notre corps est composé de milliard de cellules qui tout au long de notre existence passe leur temps à se diviser et à donner encore d'avantage de cellule. Dès l'apparition des êtres multicellulaires, un programme à l'échelle de la cellule a émergé permettant de contrebalancer cette prolifération cellulaire : c'est la mort cellulaire programmée, que l'on nomme aussi apoptose en référence au terme grec décrivant la chute des feuilles à l'automne.

La découverte la plus importante à laquelle j'ai contribué et qui occupe encore aujourd'hui l'essentiel de mon temps, a été de mettre en évidence un nouveau mécanisme de déclenchement de la mort des cellules au sein de l'organisme, un mécanisme permettant en particulier d'éliminer les cellules anormales. Cette découverte a contribué à revisiter le mode de fonctionnement des récepteurs cellulaires. Comme vous le savez peut-être il existe à la surface des cellules tout un ensemble de protéines sentinelles que l'on nomme récepteurs. Ces sentinelles ou récepteurs ont pour fonction de scruter l'environnement cellulaire et d'informer la cellule sur des actions à prendre : se diviser, changer de forme, se déplacer par exemple. Cette information est donnée par des ligands solubles tels que les hormones. Ces ligands produits par d'autres cellules informent les cellules exprimant ces récepteurs sur ce qu'elles doivent faire. C'est la base du dialogue qui existe entre les cellules d'un même organisme. Jusqu'à notre découverte et je dois dire encore aujourd'hui, tout le monde admettait de manière très dogmatique que les récepteurs à la surface de la cellule étaient inactifs tant que leur ligand spécifique n'était pas présent. Nous avons alors proposé puis démontré que certains de ces récepteurs informaient la cellule non seulement quand leur ligand était là mais aussi lorsque le



ligand n'était pas là et dans ce dernier cas, l'information donnée à la cellule était qu'il fallait que cette cellule s'autodétruise par un processus d'apoptose. Nous avons alors appelé ces récepteurs, des récepteurs à dépendance car la présence de ce type de récepteur à la surface d'une cellule conduit à une dépendance de la cellule pour sa survie à la présence dans le milieu environnant du ligand. Sans ligand ou avec un niveau de ligand insuffisant, la mort est engagée.

On peut alors se demander à quoi peut bien servir un tel mécanisme. Nous avons alors montré que ce mécanisme qui semble apparaître assez tardivement au cours de l'évolution des organismes est un mécanisme qui permet d'empêcher le développement de lésions cancéreuses. Les cancers sont en effet justement constitués de cellules anormales qui prolifèrent de manière anarchique dans un environnement où la concentration de ligand devient rapidement insuffisante par rapport aux nombres croissant de cellules cancéreuses portant de tels récepteurs. Ainsi des souris, qui représentent comme vous le savez un modèle classique d'expérimentation en biologie, chez lesquelles nous avons génétiquement bloqué la capacité d'un de ces récepteurs à dépendance de donner le signal de mort cellulaire, se mettent à développer spontanément de nombreux cancers. L'hypothèse que nous avons alors proposé est alors que les cancers agressifs qui se développent malheureusement chez l'homme sont des cancers qui ont trouvé un moyen de bloquer le signal de mort induit par ces récepteurs. Nous avons alors décidé de nous engager dans une recherche que l'on nomme aujourd'hui généralement de transfert, que j'appellerai de validation, en développant des composés capable de débloquent ce signal de mort dans les cellules cancéreuses. Tous les efforts que nous avons fait, vont permettre de traiter le premier patient dans un essai clinique précoce l'année prochaine ! Obtenir un effet thérapeutique chez l'homme serait alors, après l'honneur que vous m'avez témoigné en m'élisant à cette prestigieuse académie, un double succès personnel : j'aurais servi à quelque chose et j'aurais montré que cette hypothèse des récepteurs à dépendance que nous petit français avons porté avec détermination est une réalité biologique. Merci