

# ***Certaines de nos cellules se suicident... pour nous garder en vie !***

Pour nous garder en vie. Au fil de ses divisions, la cellule, même chez une personne jeune, cumule les dommages.

Par exemple, lors de la réplication de son **ADN**, des erreurs de copie aboutissent à des **mutations** ou à la perte de certains gènes ; les protéines produites par la cellule peuvent être de moins bonne qualité ; ses mitochondries (source d'énergie de la cellule) peuvent créer en excès des radicaux libres, etc.

Quand les altérations sont irréparables ou trop nombreuses, la cellule provoque alors son « apoptose », son suicide. Elle envoie un signal aux phagocytes (« cellules mangeuses ») de notre système immunitaire et se divise en petits paquets faciles à évacuer. Sinon, elle proliférerait en formant notamment des tumeurs. En guise de garde-fous, les télomères, structures d'ADN qui coiffent les extrémités des **chromosomes**, s'usent au fur et à mesure des divisions cellulaires. Trop courts, ils empêchent la bonne réplication de l'ADN et entraînent automatiquement l'apoptose.

## **L'exception des cellules souches**

Chacune de nos cellules cesse ainsi de proliférer après environ 50 divisions, à l'exception de certaines d'entre elles, notamment les **cellules souches**. Des enzymes de télomérase leur permettent en effet de reconstituer leurs télomères. Cependant, avec le temps, même elles connaissent des défaillances et stoppent leurs divisions, ce qui accélère alors le déclin des fonctions du corps.

## ***Qu'est-ce qu'une cellule souche ?***

C'est une cellule capable, en se divisant, de se différencier en plusieurs types de cellules du corps. Si elle est issue d'un embryon, elle peut engendrer n'importe quelle cellule de l'organisme, soit près de deux cents types différents ; adulte, elle est déjà spécialisée. Par exemple, les cellules souches de la moelle osseuse donnent des **globules rouges, des globules blancs, des plaquettes**. Celles du mésenchyme sont capables de produire les cellules du **cartilage**, des **muscles** ou encore des tissus adipeux.

## ***Quelle est la durée de vie de nos cellules ?***

Toutes les cellules du corps (37 000 milliards de 200 types distincts) n'ont pas la même durée de vie. Certaines se renouvellent en permanence, d'autres existent depuis des années.

**3 à 5 jours** : l'âge des cellules qui tapissent l'intestin grêle.

**45 jours** : le temps qu'il faut aux **kératinocytes** de l'épiderme pour atteindre la surface de la peau puis mourir.

**120 jours** : la durée de vie des globules rouges.

**10 ans** : l'âge moyen des cellules osseuses, les **ostéocytes**.

**85 ans** : l'âge de ses **neurones**. Ils ne se divisent pas et sont presque tous présents dès la naissance.

## ***Comment l'eau entre dans nos cellules ?***

Jusqu'en 1988, on ignorait comment l'eau circulait dans les cellules. C'est par hasard que le biologiste Peter Agre et son équipe de l'université John-Hopkins de Baltimore (Etats-Unis) découvrent, alors qu'ils étudient les globules rouges, une curieuse protéine ancrée dans leur membrane. En 1992, ils l'identifient comme étant un canal hydrique, et la baptisent aquaporine 1. La découverte vaut à Peter Agre un prix Nobel en 2003.

Depuis, on en a identifié 13 dans le corps humain, et plus de 200 dans d'autres espèces. Chacune forme un canal indépendant et sont capables de faire passer un milliard de molécules d'eau à la seconde, en bloquant toute autre molécule. A l'engorgement, seule une molécule d'eau est libérée, évitant les fuites des protons de la cellule. Ceux-ci sont nécessaires, notamment, à la fabrication d'ATP, une molécule qui fournit l'énergie pour les réactions biochimiques. Cette découverte a permis de mieux comprendre les mécanismes de certaines maladies rénales, cardiaques et musculaires.

## ***L'immunothérapie peut-elle guérir 75 à 80% des cancers ?***

Réveiller le système immunitaire pour qu'il s'attaque aux tumeurs : une stratégie qui va continuer de révolutionner les traitements contre les cancers.

A l'horizon 2030, l'objectif fixé par le professeur Fabien Calvo de l'Institut Gustave-Roussy à Villejuif est ambitieux : guérir 75 à 80% des cancers. **Nous en sommes actuellement à 55%. Ce scénario ne relève pas de la science-fiction grâce à l'arrivée de l'immunothérapie.** Cette technique qui consiste à utiliser les défenses immunitaires de l'organisme pour qu'elles s'attaquent aux cellules cancéreuses et les détruisent est « une vraie révolution ». « Et le mot n'est pas galvaudée, » insiste Marc Bonneville, directeur des affaires médicales et scientifiques de l'Institut Mérieux. **Elle a déjà fait de « véritables miracles » dans le mélanome avec un taux de 15% de rémission complète alors que la plupart des patients (es) étaient condamnés (es).** « Et dans les dix ans à venir, nous allons améliorer nos connaissances sur les caractères immunologiques de chaque patient, ainsi que les caractères biologiques et moléculaires des **tumeurs** pour identifier les patients répondeurs à un traitement donné. » Concrètement, notre système immunitaire repère en permanence les proliférations anormales d'agents infectieux ou de cellules mutées. Mais, quand ce contrôle est défaillant, les tumeurs prolifèrent. Et plus les tentatives de contrôle échouent, plus la tumeur est agressive.

Commencée au milieu des années 90, l'identification de points de contrôle qui freinent la réaction immunitaire en cas de cancer se poursuit. **A chaque fois, des anticorps neutralisant ces « checkpoints » sont développés, ce qui permet au système immunitaire de jouer à nouveau son rôle protecteur.** En plus, « comme nous connaissons mieux les moyens utilisés par les tumeurs pour passer inaperçues, nous mettons au point des techniques pour doper les mécanismes de contrôle naturels en modifiant génétiquement des cellules (les lymphocytes) et en les réinjectant », explique Marc Bonneville. Des CAR T-Cells sont déjà utilisés aux États-Unis et en Europe dans de rares cas, comme les lymphomes, le mélanome ou **le cancer du poumon**. Plus de 1300 essais cliniques, avec 60 000 patients, sont en cours et dans d'autres tumeurs, tels que

le cancer colorectal. « Dans une dizaine d'années, tous les cancers pourraient être traités par l'immunothérapie, et même ce que nous appelons les tumeurs froides, c'est à dire avec peu d'inflammation », estime le chercheur. Transformer des tumeurs froides en tumeurs chaudes, c'est déjà possible chez la souris...

### **L'intelligence artificielle au service des diagnostics précoces**

Pour atteindre cet objectif de 80% de cancers guéris, un autre levier devra être actionné : poser des diagnostics plus précoces. Dans ce domaine, l'**intelligence artificielle** appliquée à l'imagerie devrait donner un sérieux coup de pouce. Un système d'IA est par exemple parvenu à repérer davantage de **mélanomes** que des dermatologues expérimentés. Ces algorithmes en ont détecté 95% contre 89% pour les médecins (Annals of Oncology/ 2018). Plus récemment encore, des chercheurs allemands ont mis au point un algorithme d'apprentissage automatique capable de distinguer, à partir des modifications de l'ADN, les métastases pulmonaires d'un cancer de la tête et du cou d'un cancer primitif du poumon. Cette découverte est très importante dans la mesure où le traitement de ces deux types de tumeurs n'est pas du tout le même.

## **5 questions sur les anticorps thérapeutiques**

Ces protéines médicaments, qui peuvent être monoclonales ou polyclonales, soignent déjà une soixantaine de pathologies, des cancers aux maladies inflammatoires.

### **1 / Les anticorps thérapeutiques, qu'est-ce que c'est ?**

Les anticorps thérapeutiques sont des protéines médicaments inspirées de notre immunité. En réaction à un antigène, une substance reconnue comme étrangère par **notre système immunitaire**, les lymphocytes B (globules blancs) produisent naturellement des anticorps. Lesquels neutralisent des organismes étrangers (virus, bactéries...) et des substances néfastes. En revanche, « les anticorps thérapeutiques sont conçus pour cibler nos propres constituants, tels que des cellules cancéreuses ou des molécules de l'inflammation », explique Hervé Watier, immunologiste à l'université de Tours.

Dans la famille des anticorps thérapeutiques, on distingue les monoclonaux des polyclonaux. Les premiers sont constitués d'un unique anticorps, qui cible une seule partie de l'antigène, alors que les seconds sont un mélange. « Chaque lot d'anticorps polyclonaux étant différent, ils se conforment moins facilement aux exigences de qualité (maîtrise, constance...) d'un médicament », poursuit le chercheur. À l'inverse des anticorps monoclonaux, qui sont au cœur de la révolution médicale en cours.

### **2 / Comment ça marche ?**

Il existe plusieurs modes d'action. L'anticorps est une molécule très flexible ayant la forme d'un Y. Les deux sites à l'extrémité double du Y lui permettent de se fixer à sa cible et de la neutraliser. On peut fabriquer plein d'anticorps différents, l'un s'attaquant à une cellule cancéreuse, l'autre à une **bactérie**, un virus, une toxine... Quant à la tige du Y, une région constante d'un anticorps à l'autre, elle alerte les autres soldats du système immunitaire, qui prennent le relais et

éliminent le corps étranger. Les anticorps monoclonaux sont également capables de moduler des réactions dans les cellules : leur fixation sur un récepteur peut soit les bloquer, soit les activer.

### **3 / Quelles maladies soignent les anticorps thérapeutiques ?**

Aujourd'hui, une centaine de médicaments à base d'anticorps monoclonaux sont disponibles. Ils soignent plus de soixante maladies : **rhumatismes**, **cancers**, infections, maladies auto-immunes, respiratoires (**asthme**), **cardiovasculaires**, inflammatoires (**maladie de Crohn**)... Avec des résultats exceptionnels pour certaines : « Les anticorps bloquant un récepteur impliqué dans la douleur sont une révolution dans le traitement de la migraine », illustre à titre d'exemple Hervé Watier. Et la liste des indications thérapeutiques s'allonge de jour en jour.

### **4 / Quels sont les avantages et les inconvénients des anticorps thérapeutiques ?**

« Les anticorps n'ont rien à voir avec de la médecine douce, prévient le scientifique. Ce sont des molécules très actives et les effets indésirables ne sont pas rares. » Par exemple, les anticorps stimulant l'immunité peuvent déclencher des maladies auto-immunes : le système immunitaire devient trop actif et se retourne contre lui-même (le « soi »). Autre inconvénient : il faut obligatoirement les injecter, sinon les enzymes du tube digestif les détruiraient.

Mais les anticorps thérapeutiques ont aussi de nombreux atouts, comme leur action ciblée ou leur origine biologique, qui évite la dispersion de déchets dans l'environnement. De plus, leur longue durée de vie permet des prises espacées, parfois de plusieurs semaines.

### **5 / Comment produit-on les anticorps thérapeutiques ?**

À partir de cellules vivantes cultivées dans une grande cuve fermée appelée bioréacteur. Produire ces anticorps dans un milieu vivant s'avère plus long et plus complexe que via la synthèse chimique. De nombreux tests sont nécessaires pour vérifier la conformation de l'anticorps, son accrochage sur l'antigène...

Depuis les années 1980, les progrès des biotechnologies ont permis d'« humaniser » les anticorps thérapeutiques, en général produits par des cellules de hamsters (à partir de gènes humains), afin qu'ils ressemblent au maximum à nos propres anticorps.

### **Un anticorps contre Alzheimer ?**

Pour l'heure, aucun médicament ne permet de soigner **la maladie d'Alzheimer**, une forme fréquente de démence. Mais l'espoir renaît grâce à un anticorps monoclonal : **l'aducanumab** cible la protéine bêta-amyloïde, qui s'accumule à l'extérieur des neurones dans le cerveau des malades. Le médicament réduirait le déclin cognitif chez certains patients au début de la maladie, selon l'essai clinique du laboratoire américain Biogen et de son partenaire japonais Eisai. Début juillet, les deux entreprises ont déposé une demande d'autorisation à l'Agence américaine du médicament (FDA).