

Communiqué de presse

15 février 2024

Nouvelles pistes thérapeutiques pour améliorer le traitement du cancer de l'ovaire

En étudiant pour la première fois les effets de la chimiothérapie sur certaines cellules du micro-environnement tumoral¹, une équipe de l'Institut Curie et de l'Inserm menée par le Dr Fatima Mechta-Grigoriou franchit une étape dans la compréhension des mécanismes de résistance à la chimiothérapie chez des patientes atteintes de cancer de l'ovaire. En effet, les scientifiques sont parvenus à identifier une population de fibroblastes (cellules de soutien) capable d'inhiber l'action antitumorale de certaines cellules immunitaires même après le traitement. Publiés dans *Nature Communications*, ces résultats ouvrent la voie à de potentielles applications thérapeutiques anticancéreuses.

Environ 70% des cancers de l'ovaire sont dits « séreux de haut grade »² et présentent un pronostic sévère. Optimiser les traitements et développer de nouvelles stratégies constituent donc des enjeux de scientifiques et médicaux majeurs. Aujourd'hui, les scientifiques s'intéressent à une population cellulaire spécifique : les fibroblastes, des cellules hétérogènes présentes dans l'ensemble de l'organisme au niveau des tissus conjonctifs (qui assurent la cohésion des autres tissus de l'organisme). Les fibroblastes associés au cancer (CAF) participent au maintien du microenvironnement tumoral, considéré comme un moteur important dans le développement de la maladie (par exemple en favorisant la propagation de métastases). **Comprendre le rôle et l'évolution des CAF pendant la maladie et son traitement est donc essentiel pour trouver des approches thérapeutiques plus efficaces contre le cancer.**

L'effet de la chimiothérapie sur les fibroblastes associés au cancer

Au sein de l'unité Cancer, hétérogénéité, instabilité et plasticité (Inserm, Institut Curie), l'équipe dirigée par le Dr Fatima Mechta-Grigoriou³, a évalué l'effet d'un traitement par chimiothérapie sur quatre populations de CAF préalablement identifiées dans les cancers ovariens séreux de haut grade. Les chercheuses et chercheurs ont réussi à distinguer plusieurs catégories de CAF : certains, *benefiques*, bloqueraient le développement tumoral, tandis que d'autres, *nefastes*, participeraient à la croissance du cancer. Les scientifiques ont observé qu'**une importante proportion de CAF nefastes est inactivée à la suite d'un traitement par chimiothérapie**. Cependant, une proportion variable de ces CAF *nefastes* reste activée en dépit de la chimiothérapie, avec un impact sur l'efficacité du traitement.

On définit par microenvironnement tumoral, l'ensemble des cellules ou constituants biologiques (vaisseaux sanguins, cellules immunitaires, fibroblastes, molécules de signalisation, matrice extracellulaire) qui sont situés autour des cellules cancéreuses et qui interagissent fortement avec elles.

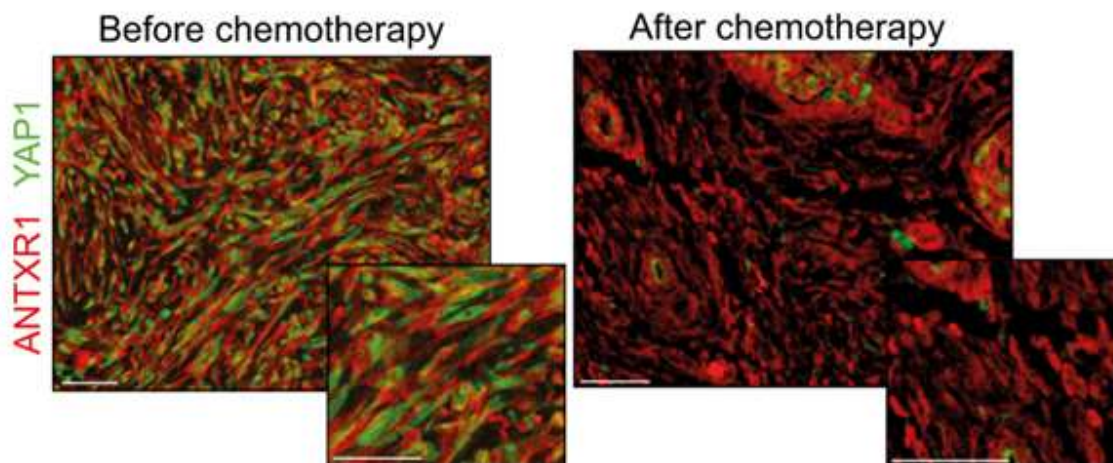
² Le cancer de l'ovaire séreux de haut grade est un sous-type qui se développe à partir des cellules épithéliales.

³ L'équipe Stress et cancer à l'Institut Curie est dirigée par le Dr Fatima Mechta-Grigoriou, directrice de recherche de classe exceptionnelle à l'Inserm.

Les CAF et le système immunitaire

L'équipe a voulu aller plus loin et s'est intéressée à l'interaction entre ces CAF *néfastes* et le système immunitaire. Ses résultats révèlent que la population de CAF *néfastes* bloque l'activité antitumorale de cellules immunitaires essentielles : les lymphocytes T CD8⁺. **Ainsi, cibler ces CAF *néfastes* résiduels, en combinaison avec la chimiothérapie, pourrait améliorer le pronostic des patientes atteintes de cancer de l'ovaire.**

« Ces résultats suggèrent qu'une approche thérapeutique ciblant spécifiquement ces CAF *néfastes* résiduels, en complément d'une chimiothérapie, pourrait augmenter l'activité antitumorale des lymphocytes T CD8⁺ et améliorer le traitement du cancer et le pronostic des patientes » **explique le Dr Fatima Mechta-Grigoriou.** « A l'Institut Curie, nous menons actuellement le [projet de Recherche Hospitalo-Universitaire CASSIOPEIA](#) qui porte sur ces mêmes populations de CAF pour lutter contre les métastases et la résistance au traitement dans les cancers du sein triple négatif. »



Marquage des populations de CAF *néfastes* (ANTXR1, en rouge) et de protéines intracellulaires YAP1 (en vert) dans des cellules avant et après traitements. Après la chimiothérapie, on observe la présence résiduelle de YAP1 en vert qui pourrait être ciblée pour augmenter l'efficacité de la chimiothérapie. Barres d'échelle, 50 μ m

Les fibroblastes au-delà du cancer

Des résultats publiés récemment⁴ par la même équipe ont également mis en évidence **un rôle des fibroblastes dans le développement des maladies rénales chroniques**, cause majeure de mortalité dans le monde. En s'accumulant, ces fibroblastes induisent des dysfonctionnements rénaux. Les scientifiques ont ainsi montré que la présence au diagnostic de fibroblastes particuliers était prédictive d'un pronostic défavorable chez le patient.

« Les diverses populations de fibroblastes sont impliquées à différents stades du développement pathologique dans le cancer, mais apparaissent aussi de façon nouvelle et intrigante dans d'autres pathologies, ce qui élargit considérablement notre domaine de recherche », conclut le **Dr Fatima Mechta-Grigoriou.**

⁴ Cohen et al., 2024, **WNT-dependent interaction between inflammatory fibroblasts and FOLR2+ macrophages promotes fibrosis in chronic kidney disease**, *Nature Communications*, 2024 Jan 25;15(1):743. doi: 10.1038/s41467-024-44886-z.

Référence: Monika Licaj (...) et Fatima Mechta-Grigoriou. [Residual ANTXR1+ myofibroblasts after chemotherapy inhibit anti-tumor immunity via YAP1 signaling pathway](#). *Nature Communications*, 2024 Feb 12;15(1):1312. doi: 10.1038/s41467-024-45595-3.

Contacts presse

Elsa Champion - elsa.champion@curie.fr / 07 64 43 09 28 /

Catherine Goupillon-Senghor - catherine.goupillon-senghor@curie.fr / 06 13 91 63 63

Joséphine Legrand - josephine.legrand@havas.com / 07 88 61 74 01

Retrouvez le nouvel [espace presse](#) de l'Institut Curie dédié aux journalistes

A propos de l'Institut Curie

L'Institut Curie, 1^{er} centre français de lutte contre le cancer, associe un centre de recherche de renommée internationale et un ensemble hospitalier de pointe qui prend en charge tous les cancers y compris les plus rares. Fondé en 1909 par Marie Curie, l'Institut Curie rassemble sur 3 sites (Paris, Saint-Cloud et Orsay) plus de 3 700 chercheurs, médecins et soignants autour de ses 3 missions : soins, recherche et enseignement. Fondation reconnue d'utilité publique habilitée à recevoir des dons et des legs, l'Institut Curie peut, grâce au soutien de ses donateurs, accélérer les découvertes et ainsi améliorer les traitements et la qualité de vie des malades.

Pour en savoir plus : curie.fr, [Twitter](#), [Facebook](#), [LinkedIn](#), [Instagram](#)

A propos de l'Inserm

Créé en 1964, l'Inserm est un établissement public à caractère scientifique et technologique, placé sous la double tutelle du ministère de la Santé et du ministère de la Recherche. Dédié à la recherche biologique, médicale et à la santé humaine, il se positionne sur l'ensemble du parcours allant du laboratoire de recherche au lit du patient. Sur la scène internationale, il est le partenaire des plus grandes institutions engagées dans les défis et progrès scientifiques de ces domaines.