



MINA J. BISSEL

Prix Étranger

Lauréate du Prix Étranger Inserm 2007, Mina Bissell occupe le poste de *Distinguished Scientist* en sciences de la vie, au laboratoire national Lawrence Berkeley. Elle occupe également le poste de professeur dans trois départements, biochimie comparative, endocrinologie et toxicologie moléculaire, au sein de l'université de Californie, à Berkeley, ainsi que dans le département d'oncologie mammaire à l'université de Californie, à San Francisco. Utilisant comme modèle le cancer du sein, Mina Bissell, grâce à ses recherches pionnières, a montré l'effet du micro-environnement cellulaire sur l'expression génique.

« J'ai toujours été fascinée par le mot *pourquoi* »

Dès son plus jeune âge, Mina Bissell montre déjà une volonté de réussir dans tout ce qu'elle entreprend. Née en Iran, dans une famille cultivée, elle est très tôt encouragée à s'exprimer, s'interroger, remettre en question et trouver des réponses. « Du plus loin que je me souviens, j'ai toujours été fascinée par le mot *pourquoi* », raconte-t-elle. Classée première au niveau national à son baccalauréat iranien, elle obtient une bourse pour continuer ses études aux États-Unis. « Mon père ne voulait pas que je parte, il pensait que les filles n'obtenaient pas une bonne éducation en Amérique », se souvient-elle.

Arrivée au prestigieux collège universitaire de Brawn Myar, à Philadelphie, Mina Bissell suit en parallèle des études de littérature anglaise et de chimie. « Je pouvais lire par moi-même, mais je ne pouvais pas étudier la chimie par moi-même. » C'est pourquoi elle opte finalement pour une licence de chimie au Radcliffe College, dans le Massachussets, puis obtient son doctorat en microbiologie et génétique moléculaire à l'université de Harvard. « J'ai toujours fait des choses folles, déjà même au cours de mon doctorat », reconnaît-elle. Quoi de plus vrai puisqu'elle propose, dans sa thèse, l'idée non conventionnelle que les enzymes ne se replient dans leur forme finale qu'une fois secrétées par la cellule. Une notion originale qui a, depuis, été vérifiée.

- **1959** : études de littérature anglaise et de chimie, Bryn Mawr College, Philadelphie, États-Unis
- **1963** : licence de chimie, Radcliffe College, Massachusetts, États-Unis
- **1965** : maîtrise de bactériologie et biochimie, université de Harvard, Cambridge, Massachusetts, États-Unis
- **1969** : doctorat de microbiologie et de génétique moléculaire, université de Harvard, Cambridge, Massachusetts, États-Unis
- **2001** : doctorat honorifique, université Pierre-et-Marie-Curie, Paris, France
- **2002** : membre de l'académie américaine des Arts et des sciences
- **2004** : doctorat honorifique, université de Copenhague, Danemark
- **2007** : membre de la Société philosophique américaine



« Je suis arrivée dans le monde de la biologie cellulaire avec un regard complètement naïf »

Le travail pionnier de Mina Bissell sur le cancer commence lorsqu'elle rejoint le laboratoire national Lawrence Berkeley, en Californie. « Avec ma formation de chimiste et mon bagage en génétique des bactéries, je suis arrivée dans le monde de la biologie cellulaire avec un regard complètement naïf. » Dans les années 70, le courant de pensée prédominant sur le cancer était celui de l'école des oncogènes, qui soutenait l'hypothèse de mutations sur un ou deux gènes provoquant une prolifération incontrôlable de la cellule et donnant naissance à un cancer. Le réseau dense de protéines et des autres molécules qui se trouvent à l'extérieur de la cellule, dans la matrice extracellulaire, était alors considéré comme un acteur passif, ne servant que d'échafaudage pour la cellule. Mina Bissell remet alors en cause cette hypothèse : « Je ne comprenais pas comment un seul oncogène pouvait transformer une cellule normale en une cellule cancéreuse. » Dans une expérience, elle découvre que la transformation de cellules normales de poulet en cellules cancéreuses due à une contamination virale est bien plus efficace *in vitro* qu'*in vivo*. Ces résultats lui indiquent alors qu'il faut regarder au-delà de la cellule. En théorie, l'information génétique est identique dans toutes les cellules de notre corps, même si elles ne se ressemblent pas et n'ont pas la même fonction. Cette diversité cellulaire intrigue Mina Bissell : « Sachant que tous les tissus partagent la même séquence d'ADN, comment les tissus deviennent-ils spécifiques et comment cette spécificité est-elle perdue lors de la survenue d'un cancer ? » Au cours de ses recherches, elle remarque que les cellules prélevées à partir de tissus et mises en culture *in vitro* perdent leur aptitude à se comporter de façon normale, comme si elles devenaient amnésiques. À la question : « Comment font les cellules pour se rappeler ce qu'elles doivent faire ? », Mina Bissell suppose que certains facteurs externes, constituant le micro-environnement des cellules, leur permettent de se reconnaître et de se rappeler leur identité et leur fonction.



« L'idée que des facteurs externes puissent contribuer à la naissance d'une tumeur ne plaisait pas à beaucoup de gens »

L'étape suivante est de trouver un modèle pour vérifier ses résultats. « Le sein est un des rares tissus qui change au cours de la vie : pendant la puberté, la grossesse ou encore l'allaitement. Ce tissu varie constamment en fonction des hormones et du micro-environnement. Il semblait donc constituer un modèle adéquat », explique Mina Bissell. Elle passe alors par une approche originale pour étudier ces cellules mammaires : délaissant la culture sur plaques, qui n'offre qu'une structure bidimensionnelle, elle travaille sur des amas de cellules. La structure tridimensionnelle ainsi obtenue lui permet de percer le rôle de la matrice extracellulaire dans le fonctionnement normal de la cellule comme dans la genèse du cancer. Les résultats obtenus indiquent que la matrice extracellulaire envoie d'importants signaux aux cellules du sein, signaux qui modifient en conséquence leur expression génétique. Ainsi, une cellule normale devient cancéreuse après plusieurs étapes impliquant des changements au niveau des signaux externes de la matrice extracellulaire. Cette hypothèse rencontre beaucoup de résistance dans la communauté scientifique spécialisée dans la recherche sur le cancer. « Tout le monde était concentré sur le rôle des oncogènes. L'idée que des facteurs externes puissent contribuer à la naissance d'une tumeur ne plaisait pas à beaucoup de gens », indique Zena Werb, collaboratrice de longue date de Mina Bissell.

La matrice extracellulaire permet en fait aux cellules du sein de s'organiser, de se différencier et de suivre une existence normale. « On a montré que les cellules s'organisent en tridimension, ce qui n'est pas nécessairement spécifié par leur génome, mais par ce qui les entoure. » Et c'est ainsi que Mina Bissell introduit le concept de réciprocité dynamique : la matrice entre en interaction avec l'ADN contenu dans le noyau de la cellule, par des biais mécaniques et biochimiques. « Cette hypothèse était, à l'époque, considérée comme une hérésie ! » explique Mina Bissell en riant. Postulant que les fonctions d'une cellule normale dépendent du bon équilibre de cette

réciprocité dynamique, la question d'une mauvaise communication entre le micro-environnement et le noyau de la cellule, entraînant des effets délétères, est posée. Autrement dit, peut-on rendre une cellule cancéreuse sans mettre en jeu des oncogènes ? Persévérant dans ses recherches, Mina Bissell démontre que la destruction de la matrice extracellulaire de la cellule peut entraîner une réponse tumorale.

« Après trente ans de travail dans ce domaine, c'est très satisfaisant d'être reconnue ! »

Aujourd'hui, la communauté scientifique a validé et accepté les idées de Mina Bissell montrant l'importance du micro-environnement cellulaire dans le fonctionnement des cellules et le rôle crucial de cette matrice dans la régulation de l'expression génique, la division et la morphologie cellulaires, ainsi que dans le contrôle de la prolifération cellulaire. « Après trente ans de travail dans ce domaine, c'est

très satisfaisant d'être reconnue, avant de mourir ! », plaisante-t-elle. Malgré cette reconnaissance scientifique, Mina Bissell continue ses recherches novatrices. Elle essaie désormais de reconstituer un modèle tridimensionnel plus proche du sein humain, qui imite de façon plus réaliste le cancer du sein. Cela afin de mieux comprendre et étudier cette maladie et tester de nouvelles molécules thérapeutiques. « Je n'avais aucune idée de ce que je voulais faire comme études ou comme métier quand je suis entrée à l'université », explique Mina Bissell. Cette disponibilité d'esprit se retrouve toujours au cœur de sa façon de penser et d'agir : elle n'hésite pas à remettre en question des dogmes ou à explorer de nouvelles voies guère conventionnelles. Cette ferveur provient de son esprit logique, mais aussi d'une assurance, d'une foi en elle-même. « Je dis toujours aux jeunes étudiants que pour réussir en sciences, il faut avoir du courage, de la patience, de la confiance en soi et ne pas trop se laisser dépasser par les événements. On n'a qu'une vie. » La remise du prix Inserm sera pour elle l'occasion de revenir en France, un pays dont elle garde de très beaux souvenirs, même si elle confie : « Je regrette de n'avoir pas mieux appris le français. Je ne suis pas douée pour les langues, j'ai l'impression qu'il faut me les faire apprendre à coups de livres sur la tête... »