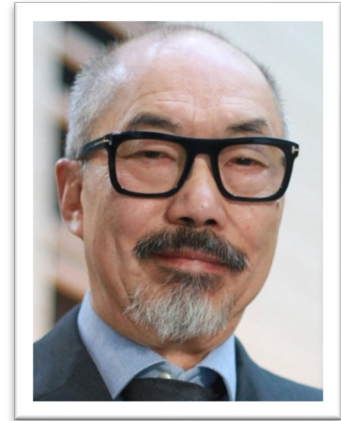


Entrevue avec le

**Professeur Tak Wah Mak, Ph. D., D. Sc.,
M.D. (spécialisé), O.C., O.Ont., MSR, MSRC**

**Lauréat 2023 d'un prix de l'ACRC pour ses
réalisations exceptionnelles en matière de
recherche sur le cancer**



**Dans quelle mesure vos travaux de recherche en biologie du
cancer et en immunologie ont-ils permis d'améliorer notre compréhension du cancer?**

C'est compliqué de répondre à cette question en quelques mots. Nous sommes des milliers de chercheurs en oncologie à travailler ensemble pour essayer de comprendre comment cette maladie apparaît, comment la traiter et comment la prévenir. Mais dans ce contexte, je peux dire que, très tôt, notre laboratoire a été en mesure de découvrir le récepteur des lymphocytes T (TCR), les capteurs du système immunitaire qui distinguent ce qui est étranger, comme les virus, les bactéries ou les parasites, de l'hôte lui-même. Bien entendu, notre système immunitaire est là pour nous protéger contre ces agents pathogènes, mais ce qui est vraiment frappant, c'est que depuis une quinzaine d'années, on sait qu'il peut aussi reconnaître les cellules cancéreuses. À l'époque, en 1984, l'identification du TCR humain par notre laboratoire (ainsi que l'identification du TCR chez la souris par Mark Davis) a été une découverte tout à fait capitale. Elle a offert à des dizaines de milliers de spécialistes en immunologie la possibilité d'étudier comment les cellules immunitaires font ces distinctions et comment nous pouvons changer la façon dont nous essayons de prévenir et de traiter les cancers.

Je voudrais également ajouter qu'en 1995, un postdoctorant de notre laboratoire, Paul Waterhouse, a montré qu'une molécule appelée CTLA-4 agissait comme un « frein » sur le système immunitaire, en particulier sur les lymphocytes T. Lorsque ce frein (ou « point de contrôle immunitaire ») est inactivé chez la souris, les cellules immunitaires de l'animal se déchaînent et attaquent de nombreux tissus de son organisme. Jim Allison, alors professeur à Berkeley, avait tiré profit de cette découverte pour produire un anticorps qui bloque la molécule CTLA-4, permettant ainsi à la réponse immunitaire antitumorale de se poursuivre. Il a ainsi démontré que les patients atteints d'un cancer qui sont traités avec cet anticorps sont capables de maintenir une réponse immunitaire plus forte et plus durable contre les cellules malignes. Cette découverte, associée à celle du professeur Tasuku Honjo sur une molécule similaire appelée PD-1, donne naissance au quatrième pilier du traitement du cancer, l'immunothérapie, qui consiste à bloquer les points de contrôle immunitaire.

Ainsi, pour répondre à votre question initiale, je dirais que ces deux découvertes, soit le clonage du récepteur TCR et l'identification de la molécule CTLA-4 en tant que premier point de contrôle immunitaire, sont nos contributions les plus importantes à la recherche fondamentale sur le cancer. À partir de cette base solide, les nombreux stagiaires qui ont travaillé dans mon laboratoire au cours des 40 dernières années ont proposé une kyrielle d'idées nouvelles sur les différents gènes intervenant dans l'apparition d'un cancer. Certaines de leurs hypothèses ont même mené à la découverte de nouvelles pistes de traitement prometteuses, qui font aujourd'hui l'objet de recherches approfondies.

Quelles avancées majeures prévoyez-vous au cours de la prochaine décennie, et comment pensez-vous qu'elles amélioreront la vie des personnes atteintes d'un cancer?

Pour répondre à une telle question, je me permettrai de citer Confucius : « On a deux vies, et la deuxième commence le jour où l'on se rend compte qu'on n'en a qu'une ». Cette déclaration a une signification profonde pour les personnes ayant survécu à un cancer et pour les chercheurs en oncologie. Si je pouvais reformuler un peu cette citation, je dirais : « Les scientifiques du monde médical ont deux vies, et la deuxième commence le jour où ils comprennent que l'immunologie est le chef d'orchestre de la plupart des symphonies de la vie. » Je le dis, car je suis convaincu qu'en continuant à étudier la manière dont notre système immunitaire prévient ou combat la formation d'un cancer, nous obtiendrons des données que nous pourrions utiliser pour lutter contre les tumeurs malignes, dont bon nombre sont impossibles à traiter encore aujourd'hui, et ce, même en bloquant les points de contrôle immunitaire. Je pense que si nous parvenons à combiner certaines interventions immunitaires avec des médicaments standard ou d'autres approches anticancéreuses, nous pourrions définitivement et concrètement améliorer les traitements futurs contre le cancer.

Qu'est-ce qui vous pousse à poursuivre votre programme de recherche avec autant de détermination et d'énergie?

Je ne peux pas répondre à votre question dans les détails, mais je peux vous dire que la science me passionne aujourd'hui plus que jamais, surtout quand je pense aux 150 stagiaires qui sont passés par mon laboratoire. Nombre de ces talentueuses personnes ont accédé au décanat d'écoles de médecine, à la présidence de départements de recherche, ou encore à la direction d'instituts. Non seulement elles ont fait progresser la science en matière de lutte contre le cancer par leurs propres découvertes révolutionnaires, mais elles ont également permis à beaucoup d'autres d'en faire autant. Je suis fier d'avoir participé au déploiement de toute cette expérience et de cette expertise au fil des ans. Je veux poursuivre dans la même veine et exploiter toutes les connaissances dont je dispose pour aider à faire avancer les choses dans ce domaine et à enfin vaincre le cancer.

Pour accomplir cette mission, nous devons tous être ouverts à de nouvelles idées. Par exemple, en collaboration avec Kevin Tracey, un neurochirurgien de New York, notre laboratoire a récemment montré que notre cerveau « parle » à notre système immunitaire et influence la façon dont nos cellules immunitaires attaquent les cellules cancéreuses. Un article de notre groupe portant sur ce sujet a dernièrement été accepté pour publication dans la revue *Nature Cancer*. Ces données ajouteront une nouvelle perspective au vaste corpus de connaissances

déjà existantes et à l'ensemble d'outils que nous, chercheurs en oncologie, avons rassemblés au fil des ans pour poursuivre la lutte contre cette maladie.

Quelles leçons auriez-vous à transmettre à la nouvelle génération de chercheurs en oncologie qui espèrent avoir une carrière en recherche tout aussi longue et brillante que la vôtre?

Je pense que le succès dans le domaine de la recherche se résume à deux choses simples. Pour illustrer la première, j'aimerais citer un proverbe africain : « Tout seul on va plus vite, ensemble on va plus loin ». Si nous voulons véritablement comprendre le cancer, nous devons travailler ensemble, avec autant de collègues que possible. Ce n'est que de cette manière que nous pourrions décortiquer les nombreux aspects de cette maladie et mettre au point des technologies pour la vaincre. Quant au deuxième élément, permettez-moi de citer l'auteur Simon Sinek : « Toujours commencer par le pourquoi ». Dans bien des organismes, les gens savent quoi faire, et dans certains, ils savent comment le faire, mais très peu se demandent « pourquoi? » Que nous soyons débutants ou expérimentés, nous devons prendre conscience, en tant que scientifiques, que nous ne sommes pas là pour faire uniquement ce qui peut facilement être fait, ni simplement ce que nous savons déjà faire. La question la plus importante à garder à l'esprit est « pourquoi? », car on ignore encore beaucoup de choses sur le cancer, et les liens entre les concepts sont encore mal connus. Deux questions clés se posent alors : pourquoi le système immunitaire est-il capable d'assurer une immunosurveillance aussi efficace pour certains cancers seulement, et pourquoi est-il capable de le faire à certains moments seulement? Et ces questions en amènent une autre : pourquoi le blocage des points de contrôle immunitaire est-il remarquablement efficace dans le traitement de certains cancers seulement? Ce n'est qu'en creusant et en trouvant continuellement les réponses aux « pourquoi? » que nous obtiendrons des résultats qui feront avancer la science.

Quel héritage espérez-vous laisser dans le domaine de la recherche en immuno-oncologie?

Je ne me soucie pas de penser à mon héritage. En fait, je suis très heureux de me retirer de la scène progressivement. Cela étant dit, j'aimerais réitérer que je suis ravi d'avoir contribué à la formation de plus de 150 personnes qui sont passées par notre laboratoire. Nombre d'entre elles sont devenues des scientifiques et des cliniciens éminents et couronnés de succès, et elles continuent d'enrichir les connaissances en science fondamentale, translationnelle, et clinique. Il me vient à l'esprit une autre citation d'un proverbe indien : « Toutes les fleurs de l'avenir sont dans les semences d'aujourd'hui ». J'aime me représenter mes stagiaires comme ces semences, soit comme des personnes qui créeront leur propre laboratoire et continueront de faire germer des fleurs sous la forme de précieuses découvertes scientifiques. En d'autres termes, ce sont ces personnes qui tiendront la barre des prochains grands navires, naviguant dans toutes les directions, avec une seule et unique mission : mieux comprendre le cancer, comment il évolue, comment l'arrêter, et lorsque nous ne le pouvons pas, comment le traiter.