

CANCER

Les tumeurs
poussées au suicide

Grâce à une nouvelle classe de molécules pharmacologiques, une chimiothérapie pourrait voir son efficacité décuplée en incitant les cellules cancéreuses à s'autodétruire. Une bonne nouvelle pour la lutte contre les cancers du sein, de l'ovaire ou encore des poumons.

Empêcher les cellules cancéreuses de proliférer, c'est le but des traitements antimitotiques comme le paclitaxel.

Ceux-ci bloquent en effet la mitose, ce processus qui, à la suite de la duplication de leur ADN, permet aux cellules de se multiplier. Ces chimiothérapies affectent donc principalement les cellules en cours de division. Mais de récents travaux dirigés par **Sophie Barillé-Nion**, chargée de recherche Inserm au Centre de recherche Nantes-Angers, pourraient permettre de maximiser leur potentiel antitumoral. Son équipe vient en effet de montrer comment le paclitaxel conditionne les cellules cancéreuses de l'ensemble de la tumeur vers un état physiologique proche de l'autodestruction et de quelle manière en tirer profit.

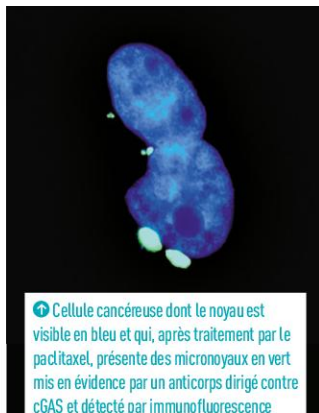
« Dans nos modèles expérimentaux de cancer du sein réalisés à partir de prélèvements de patientes de l'Institut de cancérologie de l'Ouest, les cellules cancéreuses affectées par le paclitaxel sont à l'origine de toute une cascade d'évènements qui aboutit à la diffusion d'un signal de mort cellulaire dans la tumeur », précise Sophie Barillé-Nion. Dans celles-ci, le matériel génétique dupliqué avant la mitose, faute de pouvoir constituer une nouvelle cellule, se condense sous la forme de micronoyaux d'ADN. Or ces derniers sont mal protégés et laissent échapper de l'ADN dans le cytoplasme de ces cellules.



④ Cellules de cancer du col de l'utérus traitées au paclitaxel

© Inserm/Emmanuelle Sotiaux

« Cet ADN active alors un mécanisme de communication cellulaire : la voie de signalisation *cGAS/STING* », poursuit la biologiste. La cellule se met à sécréter, au cœur de la tumeur, des interférons de type I et des facteurs de nécrose tumorale. Ces cytokines, des molécules jouant le rôle de messagers chimiques, ont un effet pro-inflammatoire sur les cellules cancéreuses qui n'ont pas été affectées directement par le paclitaxel. En réponse à ces signaux, ces cellules enclenchent alors des mécanismes qui les rapprochent de l'apoptose, ce phénomène naturel de mort cellulaire. « Elles ont juste besoin d'un petit coup de pouce pour s'autodétruire. »



④ Cellule cancéreuse dont le noyau est visible en bleu et qui, après traitement par le paclitaxel, présente des micronoyaux en vert mis en évidence par un anticorps dirigé contre *cGAS* et détecté par immunofluorescence

© Steven Lohard

Petit coup de pouce qui, dans ces travaux, a été délivré par une nouvelle classe prometteuse de molécules pharmacologiques : les BH3 mimétiques. Déjà utilisées dans certaines formes de leucémies lymphoïdes chroniques, elles inhibent les protéines de la famille Bcl-2, qui régulent justement les mécanismes de l'apoptose. « Une d'entre elles, *Bcl-xL*, joue un rôle prépondérant dans la survie des cellules cancéreuses après un traitement antimitotique. En l'inhibant de façon spécifique après avoir administré du paclitaxel, nous avons réussi à limiter le développement tumoral dans nos modèles de cancers du sein », se réjouit Sophie Barillé-Nion. Pour être efficace, l'administration de ce BH3 mimétique doit se faire impérativement après le traitement antimitotique pour laisser le temps aux cellules cancéreuses de sécréter les signaux de mort cellulaire au sein de la tumeur. Des résultats analogues ont par ailleurs été obtenus avec des modèles de cancer de l'ovaire et des poumons. Ces travaux précliniques sont donc très encourageants pour l'élaboration de nouvelles approches thérapeutiques destinées à lutter contre ces cancers très fréquents en France et dans le monde.

Simon Pierrefixe

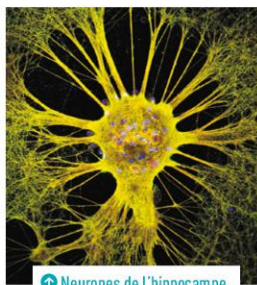
Sophie Barillé-Nion : unité 1232 Inserm/DNRS/Université de Nantes/Université d'Angers, équipe Adaptation au stress et échappement tumoral dans le cancer du sein

S. Lohard et al. *Nat Commun.*, 14 janvier 2020 ; doi : 10.1038/s41467-019-13689-y

Mémoire

Les neurones évitent le mélange des souvenirs

Les événements de notre vie sont mémorisés grâce à l'activation de neurones de l'hippocampe. Plus précisément, « ce sont les plus excitables de cette zone du cerveau qui sont sollicités, mais nous nous sommes demandés si c'était toujours les mêmes lors d'une succession d'événements, explique **Jérôme Epsztein** de l'Institut de neurobiologie de la Méditerranée à Marseille. Or en simulant l'activité observée lors du processus de mémorisation dans un seul neurone chez un rat anesthésié, nous avons observé qu'après la stimulation, l'excitabilité du neurone diminue. » Autrement dit, une fois qu'il a mémorisé un événement, le



© Inserm/INSERM/Fabien Lucifora/Éric Kover

➔ **Neurones de l'hippocampe d'un souris qui jouent un rôle clé dans le processus de mémorisation**

neurone devient un moins bon candidat pour retenir le suivant. « Nous pensons que ce phénomène de régulation de l'excitabilité évite notamment que nous mélangions les souvenirs d'événements rapprochés dans le temps », conclut le chercheur. Prochaine étape : étudier cette plasticité neuronale lors des pertes de mémoire pathologiques, par exemple dans la maladie d'Alzheimer. **F. D. M.**

Jérôme Epsztein : unité 1249
Inserm/Aix-Marseille Université

➔ P. J. Morgan *et al.*, *e-Life*, 27 novembre 2019 ; doi : 10.7554/eLife.49915

CANCER DU CERVEAU

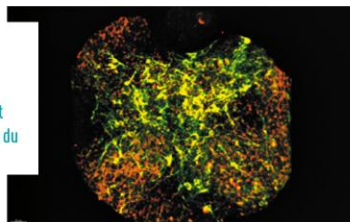
Un organoïde pour mimer le glioblastome

Le glioblastome est le cancer du cerveau le plus fréquent. Faute de traitement efficace, les malades décèdent en moyenne au bout de 15 mois. L'équipe d'**Ali Turhan** de l'université Paris-Saclay à Villejuif a réussi à créer une tumeur en 3D à partir de cellules de patients dont le gène c-MET (pour *mesenchymal epithelial transition*), dont la surexpression est caractéristique de ce cancer, est muté. Ces cellules adultes prélevées dans la moelle osseuse ont été reprogrammées en cellules souches pluripotentes induites (iPSC), issues de la reprogrammation de cellules différenciées en cellules capables de se multiplier à l'infini et de donner tout type cellulaire. Placées dans un milieu de culture précis, des agrégats de ces iPSC porteuses de c-MET muté ont formé des organoïdes. Les analyses de ces derniers montrent qu'ils présentent la même microstructure et des caractéristiques d'expression de certains gènes similaires aux glioblastomes primaires, ces tumeurs qui sont spontanément malignes. En outre, ils sont sensibles au témozolomide, un anticancéreux. Les cellules iPSC étant disponibles à l'infini, les chercheurs disposent donc d'une source inépuisable en laboratoire de glioblastomes humains pour mener leurs études. **F. D. M.**

Ali Turhan : unité 935 Inserm/Université Paris-Saclay, Modèles de cellules souches malignes et thérapéutiques

➔ J. W. Hwang *et al.*, *Biochim Biophys Acta Gen Subj*, avril 2020 ; doi : 10.1016/j.bbagen.2020.129540

➔ **Coupe d'un organoïde qui montre par immunomarquage les protéines (en vert et rouge) caractéristiques du glioblastome**



© J.W. Hwang/Inserm 0725

Douleur

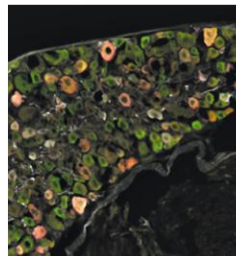
L'allodynie mécanique mieux comprise

Très fréquente lors de douleurs de type inflammatoire (rhumatismes, lésions post-chirurgicales...), l'allodynie mécanique correspond à une douleur déclenchée par des stimuli normalement indolores comme le soufflé du vent ou une caresse. À ce jour, il n'existe aucun traitement spécifique efficace contre ce trouble. Jusque-là,

les chercheurs savaient que son déclenchement impliquait une molécule qui permet la repousse des nerfs, le NGF, lequel agit en se fixant sur un récepteur à la surface des neurones, TrkA. Lors de travaux chez des souris génétiquement modifiées, des biologistes menés par **Fabien Marchand**, chercheur dans l'unité Neuro-Dol de Clermont-Ferrand, en

ont appris plus à ce sujet. Ils ont découvert que des réactions spécifiquement activées par le NGF via TrkA jouent un rôle crucial dans l'apparition de l'allodynie mécanique. Ces réactions impliquent des processus cellulaires appelés voies de signalisation c-Jun et p38MAPK, puis une molécule membranaire, ASIC3. Ces éléments pourraient constituer des cibles thérapeutiques de choix pour développer un traitement spécifique contre ce trouble. **K. B.**

Fabien Marchand : unité 1107 Inserm/Université Clermont-Auvergne



➔ **Colocalisation au niveau des neurones périphériques de récepteur au NGF, TrkA (rouge) et ASIC3 (vert)**

➔ T. Chaumette *et al.*, *Pain*, 16 janvier 2020 ; doi : 10.1097/pain.0000000000001808

© Bingyi Chamette