



restent à être clairement déterminées [13]. Ainsi, en attendant de transformer la fourmi en cigale, l'exercice physique reste la meilleure alternative pour limiter le développement du tissu adipeux blanc : Eh bien dansez maintenant ! ♦

White and brown fat progenitors to transform the ant into cicada?

RÉFÉRENCES

- Hansen JB, Kristiansen K. Regulatory circuits controlling white versus brown adipocyte differentiation. *Biochem J* 2006 ; 398 : 153-68.
- Nedergaard J, Bengtsson T, Cannon B. Unexpected evidence for active brown adipose tissue in adult humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2007 ; 293 : E444-52.
- Ricquier D. Thermogenèse et obésité. Mécanismes moléculaires. *Med Sci (Paris)* 1985 ; 1 : 147-53.
- Himms-Hagen J, Melnyk A, Zingaretti MC, et al. Multilocular fat cells in WAT of CL-316243-treated rats derive directly from white adipocytes. *Am J Physiol Cell Physiol* 2000 ; 279 : C670-81.
- Farmer SR. Molecular determinants of brown adipocyte formation and function. *Genes Dev* 2008 ; 22 : 1269-75.
- Tseng YH, Kokkotou E, Schulz TJ, et al. New role of bone morphogenetic protein 7 in brown adipogenesis and energy expenditure. *Nature* 2008 ; 454 : 1000-4.
- Seale P, Bjork B, Yang W, et al. PRDM16 controls a brown fat/skeletal muscle switch. *Nature* 2008 ; 454 : 961-7.
- Timmons JA, Wennmalm K, Larsson O, et al. Myogenic gene expression signature establishes that brown and white adipocytes originate from distinct cell lineages. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007 ; 104 : 4401-6.
- Crisan M, Casteilla L, Lehr L, et al. A reservoir of brown adipocyte progenitors in human skeletal muscle. *Stem Cells* 2008 ; 26 : 2425-33.
- Billon N, Monteiro MC, Dani C. Developmental origin of adipocytes: new insights into a pending question. *Biol Cell* 2008 ; 100 : 563-75.
- Rodeheffer MS, Birsoy K, Friedman JM. Identification of white adipocyte progenitor cells in vivo. *Cell* 2008 ; 135 : E240-9.
- Tang W, Zeve D, Suh J, et al. White fat progenitor cells reside in the adipose vasculature. *Science* 2008 ; 322 : 542-3.
- Bouloumié A, Maumus M, Galitzky J, Sengenès C. Le tissu adipeux : un donneur de cellules souches ? *Cah Nutr Diet* 2007 ; 12 : 73-8.
- Foufelle F, Ferré P. La réponse UPR : son rôle physiologique et physiopathologique. *Med Sci (Paris)* 2007 ; 23 : 291-6.
- Tiraby C, Langin D. PGC-1alpha, un co-activateur transcriptionnel impliqué dans le métabolisme. *Med Sci (Paris)* 2005 ; 21 : 49-54.

NOUVELLE

Les nanotubes de carbone : un nouvel outil contre le cancer

Alberto Bianco

CNRS, Institut de Biologie Moléculaire et Cellulaire, UPR 9021, Immunologie et Chimie Thérapeutiques, IBMC, 15, rue R. Descartes, 67084 Strasbourg Cedex, France.
a.bianco@ibmc.u-strasbg.fr

Les nanotubes de carbone ont été découverts dans les années 1950-1960 [1], mais c'est seulement en 1991 que le chercheur japonais Sumio Iijima les a décrits au niveau moléculaire [2]. Les nanotubes de carbone n'existent pas à l'état naturel, mais ils ont été fabriqués par une méthode similaire à celle utilisée pour la préparation des fullerènes (voir Glossaire) [1]. Depuis, plusieurs méthodes pour leur synthèse ont été optimisées [3]. Les nanotubes, uniquement constitués d'atomes de carbone, appartiennent à la famille des allotropes du carbone, comme le

diamant, le graphite et les fullerènes. Ce sont des cylindres fermés aux extrémités composés d'un simple feuillet de graphène (voir glossaire) enroulé (nanotubes à simple paroi) ou de plusieurs plans concentriques (nanotubes à parois multiples) (Figure 1). Leurs diamètres sont de l'ordre du nanomètre et leurs longueurs peuvent atteindre plusieurs micromètres. Grâce à leurs propriétés mécaniques, électroniques, physiques et chimiques absolument uniques, les nanotubes sont considérés comme ayant un très grand potentiel non seulement en science des matériaux mais également en nanomédecine. En particulier, l'intérêt de l'utilisation de nanotubes de carbone a commencé à être exploré pour le dévelop-

pement de méthodologies alternatives dans le domaine des traitements anticancéreux [4], ceci grâce à leur capacité à pénétrer dans les cellules [5].

Une propriété unique à la base de l'utilisation anti-cancéreuse : l'absorption de la lumière dans le proche infrarouge

Une caractéristique des nanotubes de carbone à simple paroi, pouvant être exploitée dans le cadre des thérapies anticancéreuses, consiste en leur capacité à absorber fortement la lumière dans la région du proche infrarouge (longueur d'onde entre 700 et 1 100 nm) [6]. Les systèmes biologiques sont transparents et donc n'absorbent pas la lumière dans cette région spectrale. Cette propriété intrinsèque des nanotubes peut être utilisée pour induire la

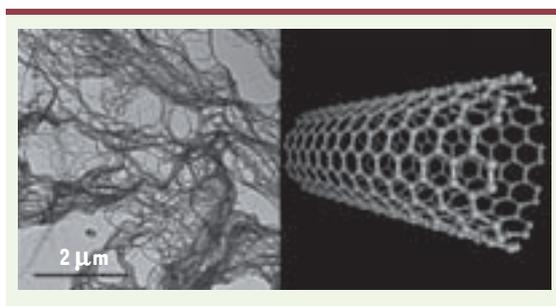


Figure 1. Image de nanotubes de carbone à simple paroi prise au microscope électronique à transmission (A) et structure moléculaire d'un nanotube de carbone à simple paroi (B).

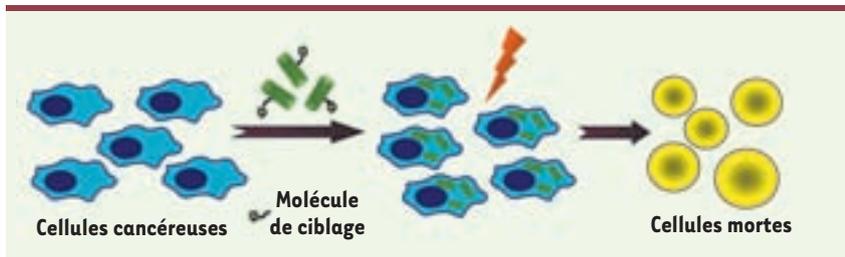


Figure 2. Les cellules cancéreuses sont ciblées par des nanotubes de carbone fonctionnalisés de manière non covalente. Après internalisation, l'irradiation avec un laser émettant dans la longueur d'onde du proche infrarouge provoque une absorption d'énergie par les nanotubes qui est libérée sous forme de chaleur. L'augmentation de température induit la mort cellulaire.

mort cellulaire en réponse à une irradiation qui cause une augmentation locale de la température des cellules qui ont internalisé des nanotubes de carbone. Cette approche a été récemment proposée dans deux articles parus dans le journal *Proceedings of the National Academy of Science USA* [7, 8].

Dans la première étude, l'ablation thermique par les nanotubes de carbone a été utilisée pour la destruction sélective, *in vitro*, d'un modèle de cellules cancéreuses du col de l'utérus, les cellules HeLa [7]. Les nanotubes de carbone ont été fonctionnalisés de manière non covalente avec des phospholipides renfermant une chaîne de polyéthylène glycol terminée par une molécule d'acide folique. Les cellules tumorales, qui surexpriment les récepteurs aux folates, internalisent les nanotubes de carbone (utilisés à une concentration de 5 µg/ml) de manière plus importante que ne le font les cellules saines. Les cellules sont ensuite irradiées en continu dans le proche infrarouge. Ce processus induit la destruction des cellules cancéreuses sans effet toxique vis-à-vis des cellules saines (Figure 2). Dans la deuxième étude, les nanotubes de carbone ont été fonctionnalisés avec des anticorps spécifiques [8]. Des lipides à base de polyéthylène glycol renfermant une molécule de biotine ont été utilisés pour préparer des dispersions stables, biocompatibles et non cytotoxiques de nanotubes de carbone à simple paroi. Des anticorps, dirigés contre les marqueurs de surface cellulaire CD22 ou CD25, et modifiés avec de l'avidine, ont été complexés aux nanotubes biotinylés. Les deux types de conjugués, utilisés en condition de saturation des récepteurs cellulaires

(concentration maximale de 100 µg/ml), se sont liés *in vitro* de manière spécifique respectivement aux cellules de lymphome de Burkitt qui expriment CD22 (mais pas CD25) et aux cellules sanguines périphériques mononucléées qui expriment CD25 (mais pas CD22). Seules les cellules ciblées de manière spécifique ont été tuées après exposition à la lumière dans le proche infrarouge. Des études pharmacocinétiques visant à évaluer l'activité *in vivo* de ces nanotubes complexés aux anticorps sont en cours.

Une étude très similaire avait déjà été publiée en 2007 [9], étude dans laquelle des nanotubes de carbone à simple paroi avaient été fonctionnalisés avec des anticorps spécifiques des récepteurs de surface HER2 (*human epidermal growth factor receptor*) et IGF1R (*insulin growth factor 1 receptor*) qui sont surexprimés par un grand nombre de cellules tumorales. Ces nanotubes ont montré une interaction sélective avec des lignées cellulaires dérivées de cancer du sein. Une fois cette interaction réalisée, les cellules ont été irradiées avec des photons infrarouges provoquant leur mort. Dans l'expérience contrôle, les mêmes cellules ont été incubées avec des nanotubes fonctionnalisés avec un anticorps non spécifique et restent au contraire vivantes. Toutefois, un pourcentage non négligeable de dommages collatéraux provoqués par les nanotubes fonctionnalisés avec l'anticorps non spécifique a été observé.

Prudence : possible toxicité des nanotubes de carbone

Cette stratégie de traitement de cancers par ablation thermique est sûrement très prometteuse. Elle peut être

considérée comme une alternative à d'autres stratégies anti-tumorales qui portent sur la fonctionnalisation covalente de nanotubes de carbone avec des agents anticancéreux ou des radionucléides [10, 11]. Néanmoins, une certaine prudence est nécessaire car les nanotubes utilisés dans cette approche d'ablation thermique ne sont pas modifiés de manière covalente, ce qui ne les met pas à l'abri des risques de toxicité. En effet, les complexes supramoléculaires dans lesquels des polymères organiques sont adsorbés autour de nanotubes non fonctionnalisés pour les rendre solubles, peuvent, une fois administrés, se dissocier et les nanotubes nus s'accumuler dans les cellules, les organes et les tissus. Cette stratégie nécessite donc des études approfondies sur les propriétés de distribution, d'accumulation et d'élimination éventuelle des nanotubes. Ceci est d'une importance fondamentale pour de futures applications cliniques. Les effets toxiques secondaires doivent être évalués comparativement aux bénéfices potentiels apportés. Des études récentes analysant l'impact des nanotubes de carbone sur la santé suggèrent que leur fonctionnalisation covalente augmente de manière remarquable leur biocompatibilité et les rend exploitables pour des applications biomédicales [12, 13]. Le développement de nouveaux systèmes thérapeutiques contre le cancer est à l'heure actuelle l'un des défis majeurs pour améliorer la qualité de vie et, dans ce cadre, les nanotubes de carbone constituent très certainement un outil très intéressant et extrêmement prometteur. ♦

Potential usefulness of carbon nanotubes for cancer therapy



GLOSSAIRE

Fullières

En 1975-1978, les polyvynylcyanures, molécules de formule $HC_{2n} + 1N$ ($n = 2, 3, 4$ et 5) furent découvertes avec surprise dans les nuages froids et noirs de l'espace interstellaire par le biais de la radioastronomie. Dans les années 1980 on supposa que ces molécules étaient rejetées dans l'espace par les étoiles au carbone, appelées géantes rouges. Afin de confirmer cette hypothèse, les scientifiques ont simulé en laboratoire les conditions qui règnent au sein d'une telle étoile en soumettant du graphite (forme cristalline courante du carbone) à un plasma à base d'hélium obtenu grâce à un laser pulsé. Dans ces conditions extrêmes, le carbone se trouve pulvérisé et forme de nouvelles combinaisons moléculaires qui furent étudiées par spectrométrie de masse. Les essais menés furent concluants mais surtout permirent de trouver une forme moléculaire toute nouvelle de carbone pur contenant 60 atomes de carbone. Les chercheurs suspectèrent bien vite que cette molécule devait avoir la forme d'un icosaèdre tronqué. Cette molécule fut nommée « buckminsterfullerene » en honneur du dôme géodésique réalisé par l'architecte Buckminster Fuller pour une exposition en 1967 à Montréal (*site web des chimistes de la Faculté Louis Pasteur*)

Graphite et graphène

Le graphite est la forme cristalline ordinaire du carbone. C'est le carbone des mines de crayon. Il a une structure en couches appelées feuilles de graphène.

Radionucléides

Les radionucléides sont des nucléides radioactifs capables de se transformer spontanément en un autre nucléide, avec éventuellement émission de particules chargées, (rayons X ou rayons gamma).

- Bianco A, Kostarelos K, Prato M. Opportunities and challenges of carbon-based nanomaterials for cancer therapy. *Expt Opin Drug Deliv* 2008 ; 5 : 331-42.
- Kostarelos K, Lacerda L, Pastorin G, et al. Functionalised carbon nanotube cellular uptake and internalisation mechanism is independent of functional group and cell type. *Nat Nanotech* 2007 ; 2 : 108-13.
- O'Connell MJ, Bachilo SM, Huffman CB, et al. Band gap fluorescence from individual single-walled carbon nanotubes. *Science* 2002 ; 297 : 593-6.
- Kam NWS, O'Connell M, Wisdom JA, Dai H. Carbon nanotubes as multifunctional biological transporters and near-infrared agents for selective cancer cell destruction. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005 ; 102 : 11600-5.
- Chakravarty P, Marches R, Zimmermann NS, et al. Thermal ablation of tumor cells with antibody-functionalized single-walled carbon nanotubes. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008 ; 105 : 8697-702.
- Shao N, Lu S, Wickstrom E, Panchapakesan B. Integrated molecular targeting of IGF1R and HER2 surface receptors and destruction of breast cancer cells using single wall carbon nanotubes. *Nanotechnology* 2007 ; 18 : 315-401.
- Pastorin G, Wu W, Wieckowski S, et al. Double functionalisation of carbon nanotubes for multimodal drug delivery. *Chem Comm* 2006 ; 18 : 1182-4.
- McDevitt MR, Chattopadhyay D, Kappel BJ, et al. Tumor targeting with antibody-functionalized, radiolabeled carbon nanotubes. *J Nucl Med* 2007 ; 48 : 1180-9.
- Lacerda L, Ali-Boucetta H, Herrero MA, et al. Tissue histology and physiology following intravenous administration of different types of functionalized multiwalled carbon nanotubes. *Nanomedicine* 2008 ; 3 : 149-61.
- Sayes CM, Liang F, Hudson JL, et al. Functionalization density dependence of single-walled carbon nanotubes cytotoxicity *in vitro*. *Toxicol Lett* 2006 ; 161 : 135-42.

RÉFÉRENCES

- Monthieux M, Kuznetsov VL, Who should be given the credit for the discovery of carbon nanotubes? *Carbon* 2006 ; 44 : 1621-3.
- Iijima S. Helical microtubules of graphitic carbon. *Nature* 1991 ; 354 : 56-8.
- Dresselhaus MS, Dresselhaus G, Avouris P. *Carbon nanotubes: synthesis, properties and applications*. Berlin: Springer-Verlag, 2001.

NOUVELLE

SOX18, un nouveau chef d'orchestre moléculaire à l'origine du développement des vaisseaux lymphatiques

Mathias François

Koopman Laboratory, Institute for Molecular Bioscience, The University of Queensland, QLD 4072 Brisbane, Australie.
m.francois@imb.uq.edu.au

Quels sont les enjeux de la recherche sur les vaisseaux lymphatiques ?

Le système vasculaire lymphatique joue un rôle physiologique majeur dans le contrôle de l'homéostasie des fluides, le trafic des cellules de l'immunité et le transport des lipides. De nombreuses pathologies sont caractérisées par des malformations des vaisseaux lymphatiques

comme les lymphœdèmes, la lymphangiectasie, le lymphangiome et la dysplasie lymphatique [1]. De surcroît, l'arbre vasculaire lymphatique est également au cœur du processus métastatique de certaines tumeurs et joue un rôle clé dans la morbidité d'un nombre important de cancers. En effet, au cours de la tumorigenèse les

vaisseaux lymphatiques se redéveloppent afin d'établir un véritable point d'entrée et de faciliter la dissémination des cellules cancéreuses dans l'organisme.

L'enjeu est donc clair : identifier et comprendre les programmes génétiques à l'origine du développement des vaisseaux lymphatiques (lymphangiogenèse)