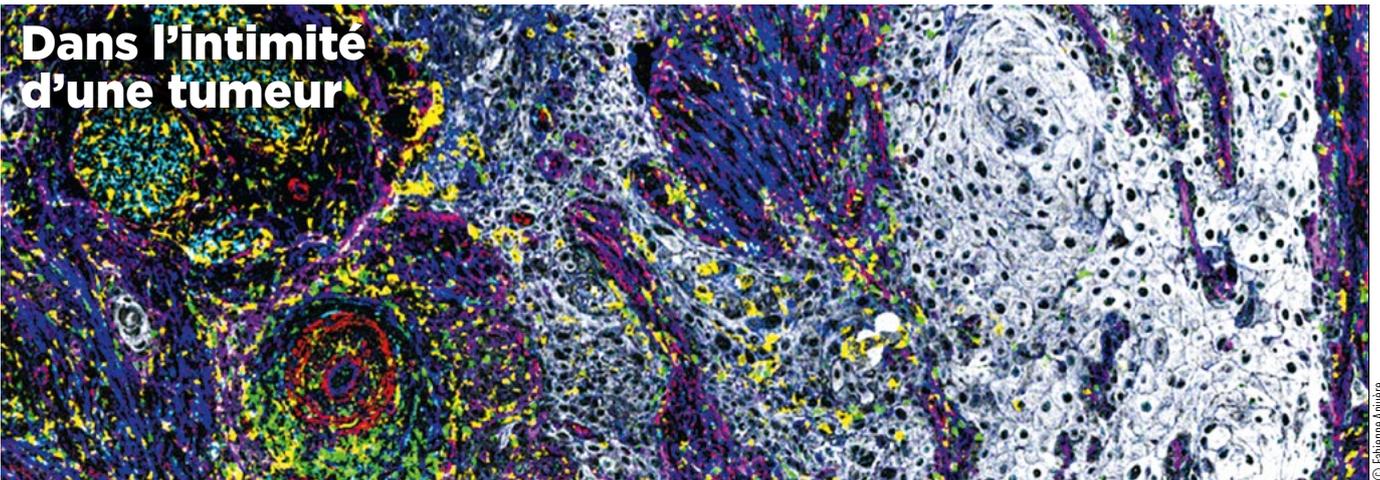


## IMAGE LÉGENDEE



## Dans l'intimité d'une tumeur

Une image satellite d'un nouveau genre ? Une photo prise par Thomas Pesquet ? Pas exactement : nous avons ici affaire à une coupe de carcinome épidermoïde cutané – un cancer de la peau –, grossie 80 fois. Les structures ovales en cyan, en haut à gauche, sont deux fibres nerveuses envahies par des cellules immunitaires macrophages, en jaune. Quant aux cercles rouges que l'on discerne en dessous, il s'agit de vaisseaux sanguins d'où émergent des cellules immunitaires T, en

vert. La matrice extracellulaire, scintille délicatement au niveau des zones violettes et roses... contrastant avec l'impitoyable masse blanche de la tumeur. Révélant dans toute sa finesse l'architecture du « microenvironnement » tumoral, cette image a été obtenue via une technique innovante : l'imagerie par cytométrie de masse. Cette approche permet de visualiser, sur une même coupe, pas moins de 40 composés qui habitent cet écosystème miniature.

Des anticorps étiquetés avec des métaux différents ciblent chacun un composé spécifique, ce qui permet de les distinguer et d'observer leurs interactions avec une grande acuité. Grâce à ce protocole original développé par **Aïda Meghraoui-Kheddar**, dans l'équipe de **Fabienne Anjuère** et de **Véronique Braud** à l'Institut de pharmacologie moléculaire et cellulaire à Valbonne, il est possible d'apprécier la grande complexité du microenvironnement tumoral et, surtout, de quantifier

précisément ses cellules et ses composés structuraux. Traités par des algorithmes d'analyse d'images, les clichés de 40 carcinomes cutanés ainsi obtenus ont permis d'identifier un biomarqueur prédictif de récurrence de ces cancers. De quoi identifier précocement les patients à risque pour mieux les traiter. **K. B.**

**Aïda Meghraoui-Kheddar, Fabienne Anjuère, Véronique Braud** : UMR 7275 CNRS/Université Côte d'Azur

↳ R. Elaldi *et al.* *Front Immunol.*, 16 avril 2021 ; doi : 10.3389/fimmu.2021.666233

## Schizophrénie

### Un phénomène subliminal à l'origine des hallucinations ?

Selon une théorie dominante, les hallucinations visuelles et auditives qui surviennent parfois chez les personnes atteintes de schizophrénie sont liées à une diminution du « sentiment de contrôle » de leur propre corps ; celui-là même qui permet de s'assurer que l'on est bien à l'origine d'une action. Quand il fait défaut, les individus auraient alors tendance à attribuer leurs propres agissements et pensées à une source exté-

rieure. Des chercheurs, dont **Anne Giersch** et son équipe à l'université de Strasbourg, ont identifié une cause possible à l'altération de ce sentiment de contrôle. L'équipe a demandé à 23 personnes atteintes de schizophrénie, 18 patients présentant un trouble bipolaire et 22 personnes dépourvues de troubles mentaux de pointer une cible sur une surface virtuelle, avec un stylet. Lorsque la réaction du curseur au contact était artificiellement

retardée de 15 millisecondes, seules les personnes atteintes de schizophrénie ont signalé une diminution de leur sentiment de contrôle sur l'action (- 10 % en moyenne). D'où, la conclusion selon laquelle les hallucinations seraient liées à une surréaction à des retards, normalement impercep-

tibles, sur la trajectoire des mouvements. Les personnes schizophrènes seraient-elles, en réalité, hypersensibles au point d'être bouleversées par de subtiles perturbations ? **K. B.**

**Anne Giersch** : unité 1114 Inserm/Université de Strasbourg, Neuropsychologie cognitive et physiopathologie de la schizophrénie

↳ F. Foerster *et al.* *J Abnorm Psychol.*, octobre 2021 ; doi : 10.1037/abn0000703

➔ L'analyse de la trajectoire du stylet utilisé pour frapper une surface virtuelle permet de mesurer l'anticipation de la cible.



## IMMUNOTHÉRAPIE

# L'immunosuppression, au pilon !

Si elle a révolutionné la prise en charge de certains cancers, l'approche d'immunothérapie, qui vise à stimuler l'immunité antitumorale, n'est pas toujours efficace. Cela, notamment à cause de puissants facteurs d'immunosuppression qui brident les cellules immunitaires tueuses de tumeurs, les lymphocytes T CD8. Parmi ces composés : le TGF- $\beta$ . Au Centre de recherche en cancérologie de Lyon, l'équipe de **Julien Marie** a

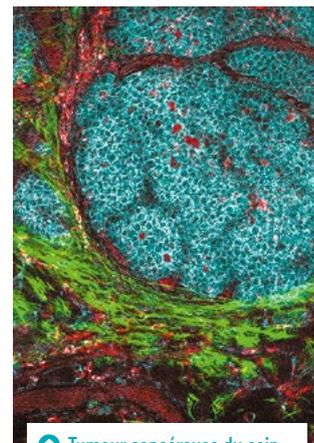
découvert comment cette protéine, produite sous une forme inactive, devient fonctionnelle dans les tumeurs. L'analyse de mélanomes (un cancer de la peau) et de cancers du sein chez la souris et chez l'humain a révélé que le TGF- $\beta$  est activé via une molécule présente à la surface des cellules immunitaires « T régulatrices » : l'intégrine  $\alpha\beta 8$ . Le blocage de cette protéine, via des anticorps qui se fixent spécifiquement sur

elle, a permis de multiplier par 2 à 5 fois l'activité des cellules lymphocytes T CD8, dans des tumeurs humaines. D'où, l'hypothèse selon laquelle cibler  $\alpha\beta 8$  pourrait constituer une immunothérapie plus efficace que le traitement de référence.

**K. B.**

**Julien Marie** : unité 1052 Inserm/CNRS/ Centre de lutte contre le cancer/Université Claude-Bernard - Lyon 1

A. Lainé *et al.* *Nat Commun.*, 28 octobre 2021 ; doi : 10.1038/s41467-021-26352-2



↑ Tumeur cancéreuse du sein et son microenvironnement chez une souris

© Carthage Cancer Center/NIH

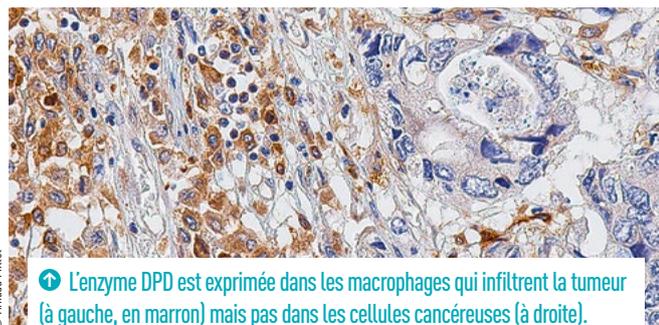
## Chimiorésistance

### Les macrophages sur le banc des accusés

Spécialisée dans l'étude des macrophages, l'équipe grenobloise dirigée par **Arnaud Millet** a découvert le rôle majeur de ces cellules immunitaires dans la résistance à la chimiothérapie, en cas de cancer colorectal. Largement présents dans les tumeurs, les macrophages étaient déjà soupçonnés de jouer un rôle néfaste... mais encore fallait-il le prouver. Les chercheurs ont étudié leur comportement *in vitro* dans des conditions variées, et notamment en hypoxie, lorsque la concentration en oxygène est très basse : l'hypoxie est une caractéristique du microenvironnement tumoral. L'équipe a observé que, dans ce contexte, les macrophages produisent de la dihydropyrimidine déhydrogénase (DPD), une enzyme qui inactive le 5-FU – le traitement de première intention dans ce cancer. La chimiothérapie est alors sans effet... mais ce n'est pas une fatalité. Les chercheurs explorent déjà plusieurs pistes pour bloquer ce mécanisme et contrer la résistance au 5-FU en clinique. En outre, l'expression de la DPD dans les macrophages associés à la tumeur pourrait devenir un marqueur de réponse à la chimiothérapie. **A. R.**

**Arnaud Millet** : unité 1209 Inserm/CNRS/Université de Grenoble Alpes, Institut pour l'avancée des biosciences

M. Malier *et al.* *Cancer Res.*, décembre 2021 ; doi : 10.1158/0008-5472.CAN-21-1572



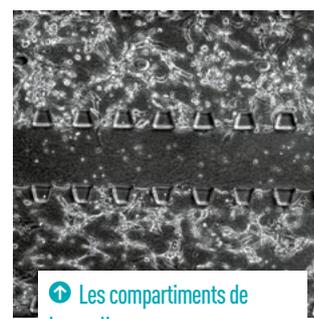
↑ L'enzyme DPD est exprimée dans les macrophages qui infiltrent la tumeur (à gauche, en marron) mais pas dans les cellules cancéreuses (à droite).

© Arnaud Millet

## BIO-TECHNOLOGIES

### Les leucémies en tout petit

Une moelle osseuse sur puce ? C'est le curieux concept que **Stéphane Brunet** et ses collaborateurs du Cytomorpholab ont développé, afin d'étudier le comportement des cellules souches sanguines qui se nichent dans ce tissu. Les cellules souches, au contact de différents signaux chimiques et mécaniques, se voient dicter leur devenir : repos (quiescence), division, ou différenciation vers l'un des types cellulaires du sang. Pour se donner les moyens techniques d'étudier ces mécanismes à l'échelle cellulaire, l'équipe a développé une puce microfluidique : il s'agit d'un système de culture miniaturisé en 3D, muni de canaux permettant l'injection de différents types cellulaires, et composé de compartiments distincts qui miment les différents



↑ Les compartiments de la moelle osseuse sur puce sont délimités par des piliers de silicone (pentagones). Chacun contient des cellules hématopoïétiques (petites formes sphériques).

© Benoît Souquet et Benoît Vranay

microenvironnements de la moelle osseuse. Elle permet de suivre le devenir des cellules souches en temps réel, par microscopie ! Les chercheurs souhaitent maintenant l'utiliser pour étudier le comportement de cellules souches sanguines cancéreuses et leur mode de communication avec les microenvironnements de la moelle, dans le but de mieux comprendre les cancers du sang – dont les leucémies. Un saut de puce qui pourrait mener loin. **A. R.**

**Stéphane Brunet** : unité 976 Inserm/ Université de Paris

T. Bessy *et al.* *JCB*, 27 septembre 2021 ; doi : 10.1083/jcb.202005085

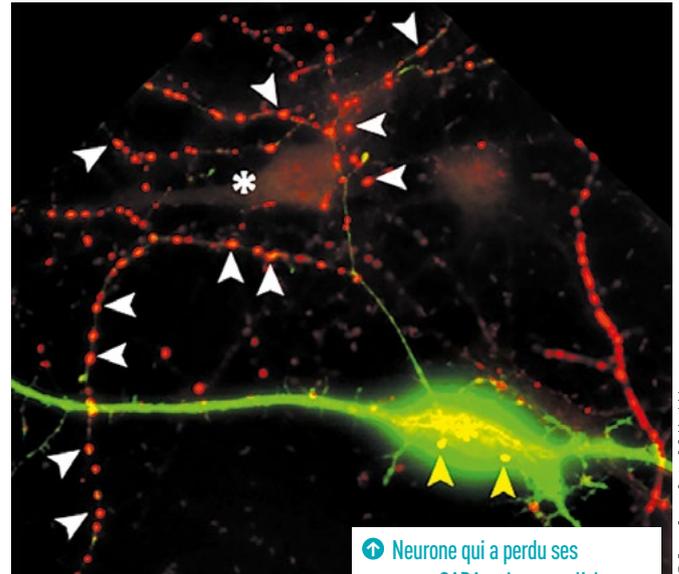
## Développement cérébral

### Le destin des synapses sous haute responsabilité

Lors du développement cérébral, seules les connexions nerveuses actives, capables de libérer des neurotransmetteurs, sont maintenues ; les autres sont supprimées au fur et à mesure de la croissance. Un consortium européen incluant notamment les équipes de **Christophe Bernard**, à l'Institut de neurosciences des systèmes à Marseille, et de **Sabine Lévi**, à l'Institut du Fer-à-Moulin à Paris, a découvert une molécule essentielle dans ce processus : le « récepteur de l'adénosine de type 2A » (A2AR). L'étude des synapses GABAergiques (qui libèrent le neurotransmetteur GABA) de bébés souris a révélé que

A2AR a une double action. D'une part, il agit comme un détecteur de connexions fonctionnelles, et est sollicité seulement lorsque des molécules d'adénosine sont libérées par les synapses utiles au cerveau. D'autre part, il déclenche le mécanisme d'élimination des synapses inutiles : son activation induit alors une cascade de réactions biochimiques qui permettent la stabilisation des synapses GABAergiques. À l'inverse, s'il demeure inactif pendant plus de 20 minutes, ces structures sont impitoyablement éliminées. **K. B.**

⚡ **Adénosine.** Neurotransmetteur qui favorise ou inhibe, notamment, le relargage de neurotransmetteurs au niveau des synapses



➔ Neurone qui a perdu ses synapses GABAergiques en l'absence d'une détection de leur activité. En rouge, les synapses, en vert, un neurone dans lequel le récepteur A2A a été supprimé et qui ne présente que quelques connexions synaptiques (flèches jaunes).

**Christophe Bernard** : unité 1106  
Inserm/Aix-Marseille Université

**Sabine Lévi** : unité 1270 Inserm/  
Sorbonne Université

✉ F. Gomez-Castro *et al. Science*,  
5 novembre 2021 ; doi : 10.1126/science.abk2055

© Ferran Gomez-Castro & Sabine Lévi

QUESACO

### VRS

Microbe en trois lettres sans voyelle. Avec un nom digne d'une définition de mots croisés, le virus respiratoire syncytial (VRS) est bien plus connu par la maladie saisonnière qu'il provoque : la bronchiolite. Cette infection respiratoire aiguë qui affecte les bronchioles, les petites ramifications qui prolongent les bronches dans nos poumons, touche près de 30 % des enfants de moins de deux ans, et plus rarement les personnes âgées et immunodéprimées. Si les premiers symptômes ressemblent à ceux d'un léger rhume (toux, écoulement nasal, voire faible fièvre), ils s'aggravent quand la respiration devient rapide et sifflante ; les complications peuvent alors s'avérer fatales. Or il n'existe à ce jour aucun vaccin ni antiviral curatif efficace contre le VRS. Mais la recherche avance. Pour la première fois, l'équipe francilienne de **Marie-Anne Rameix-Welti** de l'unité Infection et inflammation et

ses collaborateurs ont identifié une molécule, la cyclopaïne, capable de bloquer la multiplication du virus respiratoire syncytial en figeant ses usines virales, ces sortes de bulles liquides au sein desquelles le matériel viral est fabriqué dans nos cellules\*. Les chercheurs ont en effet constaté, dans un modèle murin, que cette molécule solidifie l'usine virale et stoppe, en quelques minutes, la réplication du VRS.

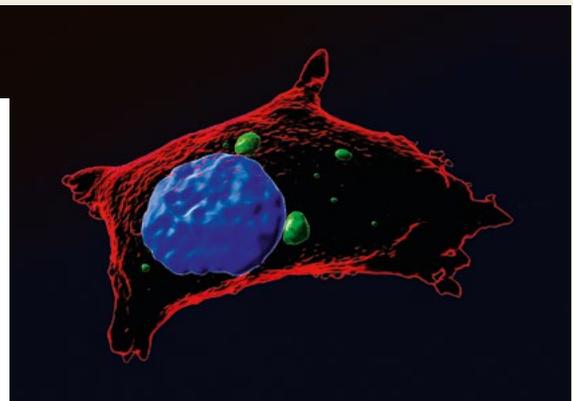
Cette découverte très prometteuse pour le traitement de la bronchiolite pourrait aussi permettre de bloquer la multiplication d'autres virus comme la rougeole, la rage ou encore Ebola. **A. M.**

\* Voir S&S n° 38. Actualités. C'est fondamental « Bronchiolite. Au cœur des usines virales », p. 10

**Marie-Anne Rameix-Welti** : unité 1173  
Inserm/Université Versailles Saint-Quentin-en-Yvelines

✉ J. Risso-Ballester *et al. Nature*, 7 juillet 2021 ;  
doi : 10.1038/s41586-021-03703-z

➔ Après traitement, la cellule (rouge) infectée par le VRS ne présente plus le deuxième noyau (bleu) typique de l'infection. De même, les usines virales (vert) se sont solidifiées et leurs granules liquides ont disparu.



© Jennifer Risso-Ballester