

## CANCER DU SEIN

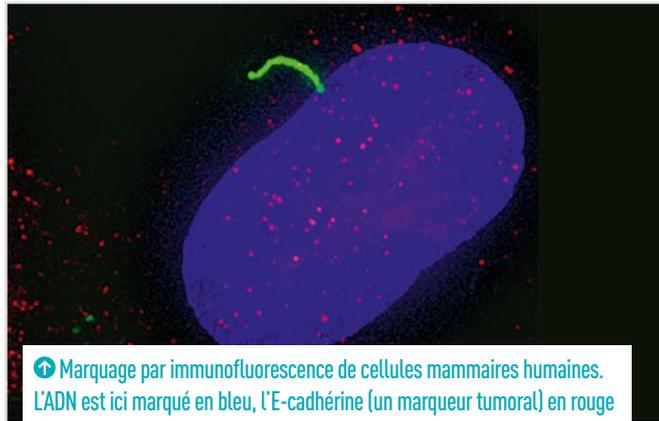
# Les deux faces d'une même pièce

La prolifération des cellules souches mammaires (CSM), productrices de tissu mammaire normal, et des cellules mammaires initiateuses de tumeurs du sein (CMIT) dépend d'un seul et même mécanisme biologique, indique une étude menée par le groupe nantais de **Vincent Guen**. En utilisant diverses techniques de biologie moléculaire et cellulaire (étude de l'expression des gènes, microscopie à feuille de lumière...), l'équipe a analysé les processus biologiques qui interviennent au sein d'une structure présente à la surface des CSM et des CMIT : le cil primaire. Leurs résultats montrent que cette petite extension cellulaire en forme d'antenne contribue à

inactiver la protéine GLIS2, un répresseur transcriptionnel – c'est-à-dire une protéine qui éteint certains gènes. Cette mise sous silence de GLIS2 favorise alors la prolifération des cellules souches mammaires normales... mais aussi des CMIT. Ces dernières produisent un sous-type de tumeur mammaire très agressive, dit *claudin-low*. D'où l'idée de développer un outil pour dépister ce type de cancer à partir de la recherche d'un ensemble de gènes surexprimés en l'absence de GLIS2. **K. B.**

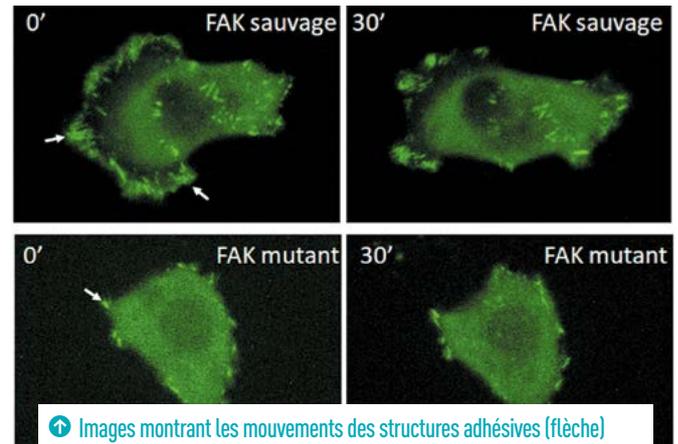
**Vincent Guen** : unité 1307 Inserm/CNRS/ Université de Nantes/Université d'Angers, Centre de recherche en cancérologie et immunologie intégrée Nantes-Angers

↳ M. M. Wilson *et al. Sci Adv.*, 27 octobre 2021 ; doi : 10.1126/sciadv.abf6063



↳ Marquage par immunofluorescence de cellules mammaires humaines. L'ADN est ici marqué en bleu, l'E-cadhérine (un marqueur tumoral) en rouge et le cil primaire en vert.

# Halte à l'envahisseur !



↳ Images montrant les mouvements des structures adhésives (flèche) d'une cellule de cancer du sein agressive. Contrairement à la protéine FAK naturelle (haut), très dynamique, la protéine FAK non activable par PKC-thêta (bas) réduit les capacités migratoires de la cellule cancéreuse.

© K. Belguise

Les tumeurs se développent grâce aux capacités invasives des cellules qui les composent : à l'aide des structures adhésives fixées sur leur membrane, ces dernières s'accrochent à la matrice extracellulaire qui les entoure et conquièrent progressivement les tissus sains. Dans le cancer du sein, des chercheurs du Centre de biologie intégrative de Toulouse dirigés par **Karine Belguise** ont découvert qu'une protéine, PKC-thêta, joue un rôle clé dans ce processus. Elle contrôle l'activation d'une autre protéine, FAK, qui module la dynamique de ces structures adhésives et maîtrise ainsi les interactions entre la cellule cancéreuse et la matrice. PKC-thêta était déjà connue pour son rôle dans le système immunitaire, mais plusieurs études alimentent désormais les soupçons sur son rôle oncogénique... D'ailleurs, l'équipe a noté un lien entre PKC-thêta, l'agressivité de la maladie, et le développement de métastases. Cette protéine devient donc une cible potentielle dans la lutte contre le cancer du sein agressive ! Des médicaments bloquant son activité, déjà au stade d'étude préclinique sur des modèles animaux, pourraient être testés prochainement dans ce cadre. **B. S.**

↳ **Matrice extracellulaire.** Structure complexe composée de macromolécules remplissant les espaces entre les cellules, et qui facilite leur adhésion et leur organisation en tissus

**Karine Belguise** : UMR 5077 CNRS/Université Toulouse - III Paul-Sabatier, Biologie moléculaire, cellulaire et du développement

↳ L. Chadelle *et al. Cancer Lett.*, 1<sup>er</sup> février 2022 ; doi : 10.1016/j.canlet.2021.11.026

## Antibio-résistance

### Bloquer l'expulsion

L'une des voies de recherche prometteuses pour contrer l'antibiorésistance est d'inhiber

les pompes d'efflux, des machines membranaires grâce auxquelles les bactéries expulsent les antibiotiques, diminuant ainsi leur concentration. **Ruben Hartkoorn**, **Marion Flipo** et leurs équipes, à l'institut Pasteur de Lille, ont développé un nouveau type de molécules capables d'inhiber le fonctionnement des pompes d'efflux produites par

les bactéries à Gram négatif... afin de les re-sensibiliser aux antibiotiques. En collaboration avec des équipes allemande et italienne, ils ont découvert que ces molécules se lient à une « poche » située à l'intérieur de la pompe d'efflux, bloquant ainsi son mécanisme. En présence de ces inhibiteurs, les antibiotiques restent nichés à l'intérieur de la

bactérie... et conduisent à sa mort. **B. S.**

↳ **Bactérie à Gram négatif.** Bactérie dont la membrane s'organise en trois parties

**Ruben Hartkoorn** : unité 1019 Inserm/CNRS/Université de Lille/CHRU de Lille/Institut Pasteur de Lille, Centre d'infection et immunité de Lille

**Marion Flipo** : unité 1177 Inserm/Institut Pasteur Lille/Université de Lille, Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants

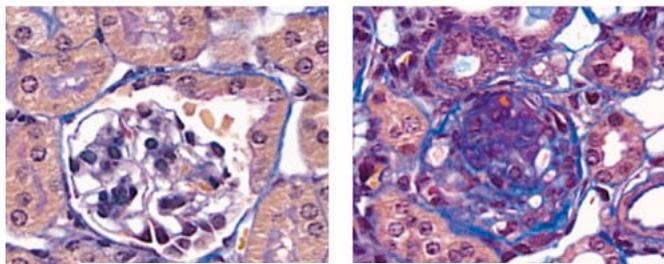
↳ C. Plé *et al. Nature Comm.*, 10 janvier 2022 ; doi : 10.1038/s41467-021-27726-2

## VASCULARITES RÉNALES

# Un modèle animal à la rescousse

Contrôle

VAA 12D



➔ Section de tissu de rein d'une souris contrôle (à gauche) ou après induction du protocole de VAA pendant 29 jours (à droite)

© André Ciszewski

Les vascularites associées aux anticorps cytoplasmiques anti-neutrophiles (VAA) sont des maladies rares, mais graves, qui touchent les petits vaisseaux sanguins. Au niveau du rein, elles peuvent induire la mort des structures qui filtrent le sang, les glomérules, et une insuffisance rénale irréversible potentiellement mortelle. Un nouveau modèle animal développé par l'équipe de **Gertraud Orend**, à Strasbourg, pourrait aider à mieux étudier ces troubles. Les chercheurs ont utilisé des souris qui présentent des anticorps pathogènes dirigés contre différents constituants du rein, et manifestent l'ensemble des caractéristiques tissulaires et moléculaires des VAA rénales humaines – comme la production accrue de certaines substances (collagène) ou l'infiltration des reins par des cellules immunitaires. Des analyses protéomiques (c'est-à-dire de l'ensemble des protéines) réalisées au niveau de sections des reins de l'animal ont ainsi révélé une potentielle cible thérapeutique : la protéine CXCR4, impliquée dans l'activation de cellules immunitaires. De quoi mieux lutter contre les VAA rénales ? **K. B.**

**Gertraud Orend** : unité 1109 Inserm/Université de Strasbourg, Immunologie et rhumatologie moléculaire

✎ C. Abou Fayçal et al. *Matrix Biol.*, 13 janvier 2022 ; doi : 10.1016/j.matbio.2022.01.001

## Syndrome d'Ondine

### Des apnées de toutes sortes

Le syndrome d'Ondine (ou syndrome d'hypoventilation centrale congénitale) est une affection respiratoire rare qui impose une ventilation mécanique à vie. Les apnées centrales – dans lesquelles le cerveau n'envoie pas de signaux aux muscles respiratoires – sont l'une des caractéristiques de la maladie... Mais récemment, les chercheurs d'Inria à Bordeaux et de NeuroDiderot à Paris, dont **Boris Matrot**, ont complété ce tableau clinique avec une découverte : les malades sont également touchés par des apnées dites « obstructives », qui se produisent lorsque les voies aériennes supérieures restent momentanément fermées, notamment au niveau du larynx. Pour montrer cela, les chercheurs ont utilisé un modèle de souris présentant une mutation du gène *PHOX2B*, à l'origine de la maladie chez l'humain. Dès la naissance, les souriceaux étudiés ont rencontré des troubles respiratoires, aux caractéristiques combinées d'apnées centrales et obstructives. Une observation corroborée par les analyses neuroanatomiques : les souris mutantes présentaient une atrophie d'une structure nerveuse, le noyau hypoglosse, qui commande l'ouverture des voies aériennes supérieures. La présence d'apnées obstructives ne doit donc pas écarter un potentiel diagnostic de syndrome d'Ondine ! Une information essentielle pour la bonne prise en charge des malades. **B. S.**

**Boris Matrot** : unité 1141 Inserm/Université Paris Cité

✎ A. Madani et al. *Am J Respir Crit Care Med.*, 15 novembre 2021 ; doi : 10.1164/rccm.202104-0887OC



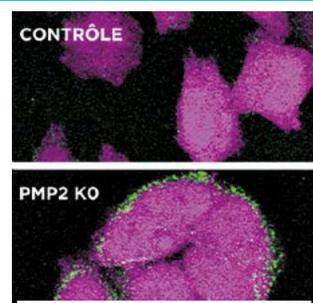
➔ Souriceau génétiquement modifié présentant les symptômes respiratoires du syndrome d'Ondine

© Plateforme NeuroClinics

## Maladie de Charcot

### Une protéine au pouvoir attractif

La maladie de Charcot-Marie-Tooth est une neuropathie qui affecte les nerfs périphériques, qui contrôlent le mouvement des membres ; elle peut donc entraîner la paralysie progressive des jambes et des mains. À l'origine de la maladie : la mutation du gène codant la protéine de myéline périphérique PMP2, une substance grasse qui protège et isole les fibres nerveuses. Or, l'équipe de **Toshihide Kobayashi**, à l'université de Strasbourg, en collaboration avec des chercheurs lyonnais et japonais, a découvert une nouvelle caractéristique de cette protéine. Lorsque PMP2 entre en contact avec la couche interne de la bicouche lipidique de la membrane cellulaire, elle est capable d'attirer les sphingomyélines, des lipides qui se trouvent principalement dans la couche externe. Ces sphingomyélines traversent alors la



➔ Le transport de la sphingomyéline (vert) est défectueux dans les cellules où PMP2 est inactivée. À l'inverse, elles surexpriment l'enzyme de dégradation de la sphingomyéline (magenta).

© T. Kobayashi, M. Abe /UMR7021/CNRS/Univ. Strasbourg/Inria, Japon

membrane pour se placer côté interne... Or, parce que ces lipides sont l'un des principaux constituants de la gaine de myéline qui recouvre les nerfs et permet la transmission rapide du signal nerveux, les chercheurs soupçonnent leur implication dans la neuropathie qui caractérise la maladie de Charcot-Marie-Tooth. Ces découvertes pourraient donc aider à mieux comprendre les mécanismes moléculaires à l'œuvre dans la maladie. **B. S.**

**Toshihide Kobayashi** : UMR 7021 CNRS/Université de Strasbourg, Laboratoire de bio-imagerie et pathologies

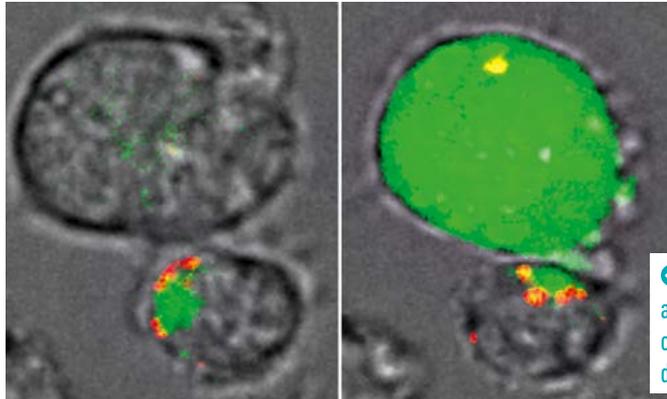
✎ M. Abe et al. *Cell Reports*, 9 novembre 2021 ; doi : 10.1016/j.celrep.2021.109935

## Cancer

### Une onde de calcium pour bouclier

Agents clés de l'immunité anti-tumeurs, les cellules lymphocytes T cytotoxiques (LTC)

entrent en contact avec les cellules cancéreuses au niveau de zones d'interface appelées



« synapses immunologiques », afin de leur injecter des substances toxiques... Le tout très rapidement, en quelques millisecondes ! Au Centre de recherches en cancérologie de Toulouse, **Salvatore Valitutti** et ses collègues ont découvert que les cellules impliquées dans le mélanome (cancer de la peau) peuvent contrecarrer cette attaque de façon tout aussi fulgurante. Grâce à la microscopie *time-lapse*, qui permet l'acquisition d'images en quelques dizaines de millisecondes, les chercheurs ont observé que la sécrétion de

substances lytiques<sup>❖</sup> par les LTC induit une entrée ultra-rapide d'ions calcium ( $\text{Ca}^{2+}$ ) dans les cellules de mélanome. Cette vague de  $\text{Ca}^{2+}$  entraîne à son tour le déploiement immédiat de molécules qui permettent de réparer les lésions occasionnées, et de résister aux LTC. En cas de blocage du flux de  $\text{Ca}^{2+}$ , les LTC peuvent tuer jusqu'à deux fois plus de cellules tumorales ! Peut-être une nouvelle piste pour le développement d'immunothérapies plus efficaces. **K. B.**

<sup>❖</sup> **Substance lytique.** Substance dont les propriétés chimiques ou physiques provoquent la désagrégation de la cible

**Salvatore Valitutti :** unité 1037 Inserm/Université Toulouse III - Paul-Sabatier

L. Filali *et al.* *Sci Adv.*, 16 février 2022 ; doi : 10.1126/sciadv.abk3234

← À gauche, une cellule T cytotoxique amorce son attaque contre une cellule cible. À droite, entrée de  $\text{Ca}^{2+}$  (vert) dans la cellule cible suite à l'attaque.

© Salvatore Valitutti



## NBT

Les nouvelles techniques de sélection, ou NBT (pour *new breeding techniques*), modifient le génome d'un organisme de manière ciblée ou modulent l'expression génétique sans ajouter un gène étranger entier. Depuis quelques mois, leur utilisation à des fins agricoles nourrit un vif débat réglementaire. L'Union européenne (UE) envisage en effet de ne plus les encadrer aussi sévèrement que les organismes génétiquement modifiés (OGM), qui, eux, reposent sur l'introduction d'un ou plusieurs gènes d'une autre espèce. Les NBT pourraient alors à terme se multiplier dans les champs ou dans nos assiettes même si l'UE autorise à ce jour la culture d'une seule variété de maïs OGM - toutefois interdite en France. Si cette perspective suscite des inquiétudes, rappelons que les NBT, comme les OGM, sont aussi utilisés à des fins très différentes dans la recherche fondamentale ou pour la santé : on parle alors d'édition du génome. La méthode de sélection ou d'édition la plus célèbre, celle des « ciseaux moléculaires » CRISPR-Cas9<sup>❖</sup>, permet en effet de provoquer des mutations sur une séquence précise du génome chez un être vivant. Elle pourrait donc aider à soigner les maladies génétiques causées par un gène défectueux, en corrigeant ce dernier, mais aussi à traiter les cancers. La biologiste moléculaire **Carine Giovannangeli** et son équipe de l'unité Structure et instabilité des génomes à Paris travaillent à optimiser ces techniques pour modifier le génome de façon précise, en vue notamment d'améliorer les thérapies géniques. L'équipe de **Annarita Miccio** à l'institut Imagine cherche à valider ces approches dans des modèles précliniques de drépanocytose ou de bêta-



© Inserm

thalassémie, des maladies génétiques fréquentes qui touchent les globules rouges. Elle espère ainsi obtenir une thérapie génique où les cellules souches hématopoïétiques<sup>❖</sup> du patient seront génétiquement modifiées avant de lui être transplantées. **A. M.**

<sup>❖</sup> **CRISPR-Cas9.** Outil de génie génétique composé de la protéine Cas9, associée à un ARN guide complémentaire d'un ADN cible dans le génome

<sup>❖</sup> **Cellule souche hématopoïétique.** Cellule mère des cellules sanguines présentes dans la moelle osseuse et le sang du cordon ombilical

**Carine Giovannangeli :** unité 1154 Inserm/CNRS/Muséum national d'histoire naturelle

**Annarita Miccio :** unité 1163 Inserm/Université Paris Cité

L. Weber *et al.* *Sci Adv.*, 12 février 2020 ; doi : 10.1126/sciadv.aay9392

M. Amendola *et al.* *Hum Gene Ther.*, octobre 2021 ; doi : 10.1089/hum.2021.191

**En savoir plus sur CRISPR-Cas9 :**

[youtube.com/watch?v=RplWR12npqM](https://youtube.com/watch?v=RplWR12npqM)

[youtube.com/watch?v=aZ5oHoypaJM](https://youtube.com/watch?v=aZ5oHoypaJM)