

Information presse

Neurotoxines : de nouvelles applications thérapeutiques envisageables ?

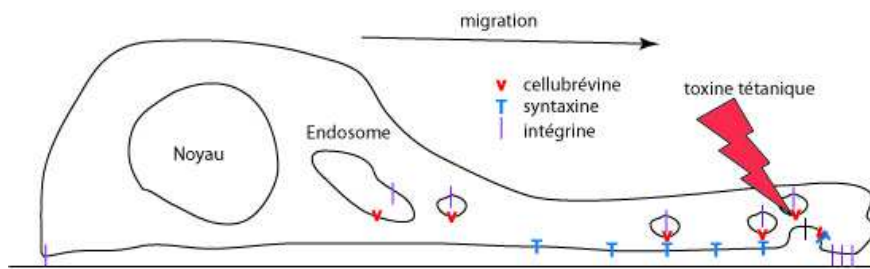
L'équipe Avenir de l'Inserm coordonnée par Thierry Galli vient de démontrer que la neurotoxine tétanique était capable de réduire la vitesse de migration des cellules épithéliales en agissant sur l'adhésion au substrat. Ces premiers résultats pourraient, à terme, ouvrir de nouvelles perspectives dans la maîtrise de la dissémination de cellules cancéreuses. Ces travaux sont publiés dans les *Proceedings of the National Academy of Science*. Ils sont accessibles *on line* à l'adresse : www.pnas.org/cgi/doi/10.10703/pnas.0409613102

Toxines tétanique et botulique ; ces neurotoxines sont connues du grand public pour leur utilisation récente dans la réduction des rides. Alors que ces toxines bactériennes paralytiques représentent encore un péril mortel particulièrement dans les pays en développement, elles sont salutaires en tant que médicaments lors d'une utilisation "domestiquée" en clinique humaine. Leur intérêt médical est de bloquer, localement, aux sites d'injection la libération de neurotransmetteurs et réduire les spasmes musculaires et dystonies (applications notamment en ophtalmologie, neurologie, ORL, gastro-entérologie, proctologie et gynécologie). Ces applications thérapeutiques résultent du blocage par ces toxines de la fusion avec la membrane plasmique des vésicules de sécrétion dans les neurones qui sont leurs cibles naturelles.

L'équipe de Thierry Galli (Equipe Inserm – Avenir) s'intéresse aux mécanismes moléculaires et cellulaires de la migration des cellules épithéliales. Les cellules épithéliales forment une couche cellulaire qui sert de barrière dans de nombreux tissus de l'organisme (peau, tube digestif, rein).

Dans les travaux publiés le 25 avril, Thierry Galli et ses collaborateurs montrent que la toxine tétanique, introduite dans des cellules épithéliales, inhibe leur capacité à se déplacer, en empêchant la fusion des vésicules de sécrétion avec la membrane plasmique.

Plus précisément, les chercheurs de l'Inserm montrent que la cellubrèvine, la protéine cible de la toxine tétanique à la surface des vésicules de sécrétion des cellules épithéliales, est nécessaire, en temps normal, au mouvement des cellules. La cellubrèvine en s'associant à la syntaxine, une protéine de la membrane plasmique, est responsable de la fusion des vésicules de sécrétion avec la membrane plasmique. De plus, les chercheurs de l'Inserm montrent que la voie de transport vésiculaire impliquant la cellubrèvine est nécessaire au transport des intégrines, des molécules qui contribuent à l'adhésion des cellules au substrat, au cours de la migration cellulaire.



Fusion des vésicules endosomales dans une cellule épithéliale en migration. La toxine tétanique inactive la cellubrévine, ce qui affecte l'adhésion au substrat par les intégrines, et diminue la vitesse de migration.

La migration des cellules épithéliales est étudiée sur des couches de cellules blessées mécaniquement (comme lorsque l'on se coupe la peau). Les cellules en bordure de la blessure migrent ensuite pour refermer la blessure. Les chercheurs filment la fermeture des blessures par vidéo-microscopie.

La découverte présentée par l'équipe Inserm pourrait ouvrir des perspectives d'applications en cancérologie, s'il apparaît que ces neurotoxines sont capables d'enrayer la migration des cellules épithéliales, et par conséquent, de freiner un des processus essentiels de la dissémination des cancers.

Les recherches doivent maintenant être poursuivies afin de mettre au point des toxines ciblant les cellules cancéreuses dont on peut ainsi espérer diminuer la dissémination métastatique à partir des tumeurs épithéliales.

Ces résultats ont pu être menés à bien grâce au soutien de l'ARC, notamment par une bourse post-doctorale attribuée à Véronique Proux-Gillardeaux qui a réalisé les expériences.

→ Thierry Galli est lauréat du programme *Avenir*, lancé par l'Inserm pour la première fois en 2001

Avenir est un appel à projets de recherche destiné à soutenir les travaux scientifiques innovants de jeunes chercheurs titularisés et de post-doctorants (ces étudiants qui ont souhaité après leur thèse compléter leur formation par un stage effectué à l'étranger, pour la plupart, et qui peuvent rencontrer des difficultés à exercer leurs activités de recherche en France). L'objectif du programme *Avenir* est de permettre à ces scientifiques de mener, plus librement et bien plus tôt dans leur carrière, des projets originaux de recherche grâce à la mise à disposition de moyens très attractifs durant 3 ans : une aide financière annuelle de 60k€, un espace d'environ 50m² pour exercer leur activité, le libre accès à du matériel de pointe, la possibilité de monter leur propre équipe de recherche, et pour les post-doctorants l'attribution d'une allocation mensuelle de 2300 €net.

Pour en savoir plus

> Source

"Tetanus neurotoxin-mediated cleavage of cellubrevin impairs epithelial cell migration and integrin-dependent cell adhesion"

Véronique Proux-Gillardeaux (1), Julie Gavard (2), Theano Irinopoulou (3), René-Marc Mège (2), et Thierry Galli (1)
 (1) Equipe Avenir-Inserm « Trafic membranaire et morphogenèse épithéliale et neuronale », Institut Jacques Monod, 75005 Paris

(2) Unité Inserm 706 « Neurosignalisation moléculaire et cellulaire », Paris

(3) Unité Inserm 536, « Transduction du signal et plasticité dans le système nerveux », Paris

PNAS (Proceedings of the National Academy of Science), early edition accessible à l'adresse www.pnas.org/cgi/doi/10.10703/pnas.0409613102

> Contact chercheur

Thierry Galli

Equipe Avenir-Inserm

Institut Jacques Monod, Paris

Tél : 01 44 27 82 11/ 01 44 27 47 39

Mél : thierry@tgalli.net - <http://thierry.galli.free.fr/>