La Recherche
L'actualité des sciences

PAYS :France
PAGE(S) :54-55
SURFACE :155 %
PERIODICITE :Mensuel

DIFFUSION :30453
JOURNALISTE :Gautier Cariou

► 1 janvier 2020 - N°555

6

Le pernicieux dialogue tumeur-cerveau

Les tumeurs de la prostate renferment des neurones qui soutiennent les premiers stades de leur développement. Ils sont issus de la différenciation de progéniteurs neuronaux, cellules immatures produites dans le cerveau.

La stratégie employée par les tumeurs cancéreuses est pernicieuse : elles détournent certains systèmes physiologiques à leur profit. En 1971, le biologiste américain Judah Folkman, à l'université Harvard, est le premier à découvrir que certains vaisseaux sanguins perfusent les tumeurs pour leur fournir l'oxygène et les nutriments dont elles ont besoin. Depuis, ce que les chercheurs nomment « le micro-environnement tumoral » a fait l'objet de nombreuses investigations, débouchant sur de nouveaux types de traitements, comme les thérapies antiangiogéniques et les immunothérapies.

Claire Magnon, cancérologue à New York dans le réseau hospitalier Mount Sinai, puis à l'école de médecine Albert-Einstein, décèle en 2013 un nouvel élément dans cet environnement : des fibres nerveuses très fines qui infiltrent les tissus tumoraux. Celles-ci libèrent des neurotransmetteurs qui favorisent le développement et la dissémination des cellules tumorales dans l'organisme. Plus ces fibres sont nombreuses, plus la tumeur est agressive (1). En 2019, la chercheuse, aujourd'hui responsable d'une équipe Inserm à l'Institut de radiobiologie cellulaire et moléculaire du CEA, à Fontenay-aux-Roses, fait une autre découverte surprenante. Elle repère, au sein de tumeurs humaines de la prostate, la présence de cellules qui s'apparentent à des progéniteurs neuronaux (*). D'où viennent-elles ?

« Nous avons montré que des progéniteurs neuronaux, produits dans le cerveau, traversent la barrière hémato-encéphalique (*) et migrent, via la circulation sanguine, vers les tissus tumoraux où ils se différencient en neurones (2) », explique Claire Magnon. Ces neurones sont de type adrénergique : ils libèrent de l'adrénaline, une petite protéine qui a pour effet de soutenir les premiers stades du développement de la tumeur. Le mode d'action de ce neurotransmetteur n'est pas encore élucidé, mais il agirait indirectement en ciblant le stroma, c'est-à-dire tous les éléments de la tumeur à l'exception des cellules tumorales.

Contexte **Les tumeurs ne sont pas que des amas de cellules cancéreuses. Leur micro-environnement est riche en cellules immunitaires, fibroblastes, capillaires sanguins et fibres nerveuses participant activement à la croissance tumorale et à la formation de métastases. Un nouveau type de cellules a été découvert en 2019 dans cet environnement foisonnant : les progéniteurs neuronaux.**

(*) **Un progéniteur neuronal** est une cellule immature qui, chez l'embryon ou l'adulte, participe à la neurogenèse ; elle peut se différencier en neurone ou en cellule gliale.

(*) **La barrière hémato-encéphalique** est une frontière physiologique entre le système nerveux central et la circulation sanguine.

(*) **La cytokine** est une substance produite par les cellules immunitaires pour réguler l'activité et la fonction d'autres cellules.

« Nous avons un projet en cours qui consiste à élucider les interactions entre les fibres adrénergiques et le reste du stroma, dans le but de développer de nouveaux traitements qui enrayeraient les premières étapes du développement tumoral », précise la cancérologue.

Investigations croisées

Pour définir l'origine de ces progéniteurs neuronaux intra-tumoraux, Claire Magnon et son équipe ont mené des investigations croisées chez l'homme et la souris. *« Nous voulions être sûrs qu'ils provenaient bien du cerveau »*, insiste-t-elle. Ils ont prélevé, chez 52 patients atteints de cancer, des échantillons de prostate qu'ils ont marqués avec différentes molécules pour identifier et caractériser ces cellules neuronales. Parmi les marqueurs utilisés, la doublecortine, une protéine exprimée dans les membranes des progéniteurs neuronaux. Ils ont noté que le nombre de cellules qui expriment la doublecortine dans les tissus tumoraux augmente avec la sévérité du cancer. Une observation vérifiée également dans des modèles de souris cancéreuses. *« Nous avons décompté, au cours du développement tumoral, le nombre de progéniteurs neuronaux exprimant la doublecortine dans la tumeur et dans deux régions*

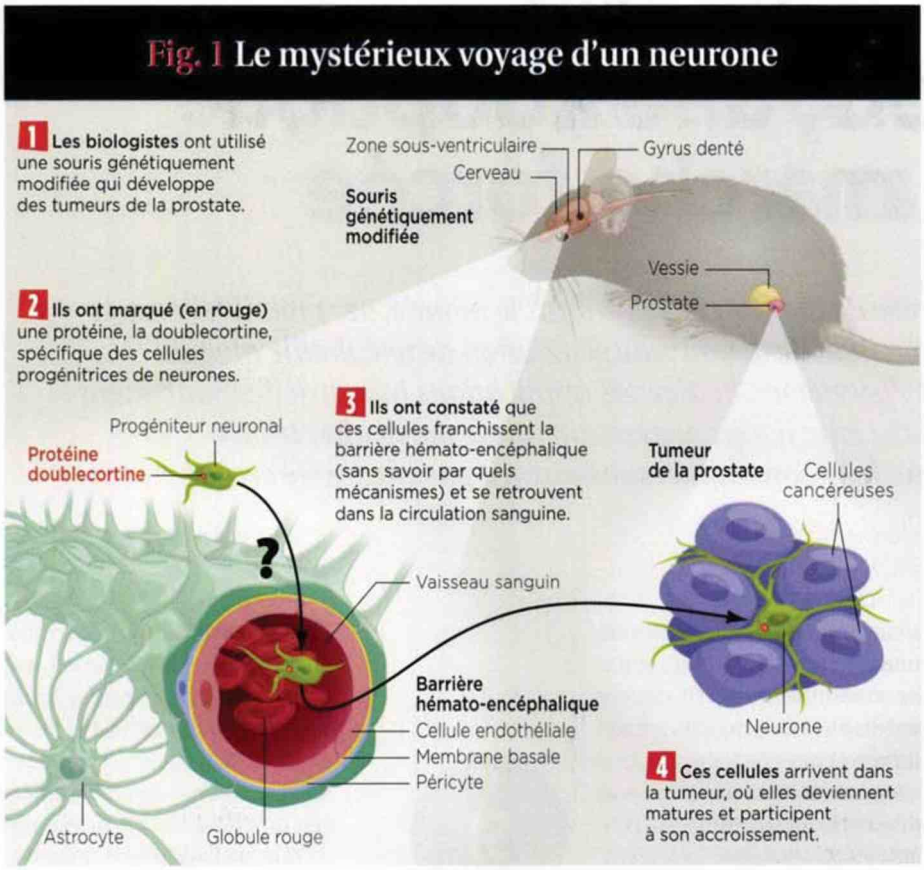
Tous droits de reproduction réservés

LA Recherche
L'actualité des sciences

PAYS :France
PAGE(S) :54-55
SURFACE :155 %
PERIODICITE :Mensuel

DIFFUSION :30453
JOURNALISTE :Gautier Cariou

► 1 janvier 2020 - N°555



neurogéniques du cerveau : la zone sous-ventriculaire et le gyrus denté de l'hippocampe », décrit la biologiste. Ces deux régions sont connues pour être des fontaines de jouvence neuronales : elles produisent en permanence des cellules progénitrices neuronales qui migrent dans le cerveau et se différencient en neurones fonctionnels. Résultat : lorsque le nombre de cellules progénitrices diminue dans la zone sous-ventriculaire, le nombre de progéniteurs neuronaux augmente dans la tumeur. Il y a donc un système de vases communicants (Fig. 1). *« Ce flux a toujours lieu aux mêmes stades du développement tumoral, par vagues successives : une première vague arrive dès le début du développement, puis une seconde, quatre semaines plus tard,* décrit Claire Magnon. *Tout se passe comme s'il y avait un dialogue entre la tumeur et le cerveau. »*

Reste à établir les modalités de ce dialogue. La scientifique signale que des travaux, sans rapport direct avec le cancer, proposent que certaines hormones ou des cytokines (*), sécrétées en périphérie, puissent, par voie sanguine, remonter dans le cerveau au niveau de l'hypothalamus, structure en forme d'amande située

Ces recherches concernent aussi le cancer du sein, du côlon ou du pancréas

juste au-dessus du tronc cérébral. Cela nécessitera des études approfondies, mais il n'est pas improbable que la tumeur utilise cette voie pour communiquer avec le cerveau. Autre point intéressant : l'ouverture de la barrière hémato-encéphalique qui, en temps normal, isole le cerveau du système sanguin. En effet, si les cellules progénitrices parviennent à quitter le cerveau et rejoignent la circulation sanguine, c'est parce que cette barrière, réputée imperméable, s'ouvre. *« Si nous avons visualisé sa perméabilisation au niveau de la zone sous-ventriculaire, nous ignorons ce qui induit ce phénomène »*, note Claire Magnon, qui estime qu'il y a là une piste de recherche intéressante et un paradigme à interroger. Car, contrairement à ce que l'on pensait, ce barrage peut céder en certaines occasions. Dans le cas des métastases cérébrales en particulier, les cellules cancéreuses pénètrent à l'intérieur du cerveau. *« De la même façon, nombre de publications indiquent que les cellules immunitaires peuvent migrer et pénétrer dans le cerveau,* ajoute la chercheuse. *Il existe donc un trafic de la périphérie vers le cerveau. Et notre travail suggère un trafic dans l'autre sens, du cerveau vers la tumeur. »*

La compréhension de ces mécanismes constitue un enjeu important en cancérologie : leur description fine permettra l'élaboration de thérapies ciblées pour traiter la tumeur. Précision importante : la recherche autour de l'innervation des tumeurs ne concerne pas seulement la prostate. En effet, depuis 2013, l'observation de fibres nerveuses à l'intérieur des tumeurs s'est étendue à d'autres types de cancers : du sein, du côlon, du pancréas, mélanomes, glioblastomes… Deux essais cliniques sont déjà en cours aux États-Unis pour évaluer l'activité de bêta-bloquants dans les premiers stades de la tumeur. Leurs cibles ? Les récepteurs de l'adrénaline. En empêchant l'adrénaline d'accéder aux cellules du stroma, les médecins espèrent noyer dans l'œuf le développement tumoral. ■

Gautier Cariou

(1) P. Mauffrey *et al.*, *Nature*, 569, 672, 2019.
(2) C. Magnon *et al.*, *Science*, 341, 1236361, 2013.

Tous droits de reproduction réservés