

UN PARCOURS DU COMBATTANT POUR CELLULES MÉTASTATIQUES

En quoi consistent les nouvelles technologies auxquelles vous avez recours ?

Dans mes travaux, je construis des puces microfluidiques. Ce sont des dispositifs qui sont fait de canaux miniatures, de la taille par exemple d'un vaisseau sanguin. Ces puces sont très utiles pour imiter les structures qu'on trouve à l'intérieur du corps humain. C'est donc un modèle idéal pour étudier la dissémination des cellules cancéreuses à travers le corps. Ainsi, en observant la trajectoire de cellules de patient dans ces puces microfluidiques, j'appréhende comment elles font pour passer au travers d'orifices minuscules, tels ceux qu'on trouve à la frontière des organes et à la surface des vaisseaux sanguins.

Comprendre comment et pourquoi les cellules quittent la première tumeur est un enjeu important pour limiter la mortalité due au cancer. Tant que la tumeur est localisée, les traitements disponibles peuvent permettre de l'éradiquer. Aujourd'hui, le taux de survie des patientes atteintes de cancer du sein localisé à cinq ans est de 99%. Si des cellules cancéreuses ont atteint un autre organe, ces taux chutent à 15%. Les puces microfluidiques devraient permettre d'identifier les cellules aptes à migrer dans un environnement qui ressemble à celui qu'affrontent les cellules métastatiques.

Et qu'avez-vous découvert grâce à ces puces microfluidiques ?

Les puces que j'ai construites s'apparentent à un parcours du combattant pour cellule : ces dernières doivent se faufiler à travers des orifices minuscules pour parvenir à traverser de l'autre côté du labyrinthe. Lorsqu'une cellule passe à travers un trou plus petit que son diamètre, elle peine à déformer son noyau très rigide. Elle y arrive, mais ça lui prend du temps. D'ailleurs, on sait que les cellules cancéreuses sont en général moins rigides que les autres : elles contiennent moins de lamine, une protéine qui forme une coque à la surface intérieure du noyau et sert à rigidifier le noyau. Ces cellules pourraient donc passer à travers des petits orifices plus facilement que les cellules normales. Et c'est ce que j'ai démontré. Les cellules qui ont moins de lamines passent à travers des orifices minuscules « comme dans du beurre » !

C'était une découverte intéressante, mais je ne voulais pas m'en arrêter là. Surtout parce que d'autres protéines à la surface

Patricia Davidson, une chercheuse postdoctorante de l'Institut Curie soutenue par la Fondation ARC, explore les cellules cancéreuses grâce aux nouvelles technologies. En recourant à des sortes de micro-labyrinthes, elle étudie comment ces cellules malines (et malignes !) se faufilent à travers le corps quand elles veulent aller former une métastase ailleurs.

du noyau ont aussi un lien avec le cancer. Notamment les nesprines, qui relie le noyau au cytosquelette des cellules. J'ai donc voulu savoir si ces protéines servent à transmettre les forces pour déformer le noyau. De plus, j'ai demandé si elles peuvent jouer un rôle important dans la formation de métastases. J'ai mis en évidence que des cellules métastatiques provenant de deux patientes atteintes de cancer du sein traitées à l'hôpital de l'Institut Curie présentaient des taux très élevés de nesprines.

C'est donc une voie très prometteuse pour identifier un comportement singulier propre aux cellules qui quittent la tumeur primaire. Il reste maintenant à déterminer si un taux élevé de nesprines permet aux cellules de déformer leurs noyaux et de passer plus facilement à travers des orifices minuscules.

Vous avez mis en évidence que les cellules métastatiques parviennent à passer à travers des passages étroits plus facilement que les cellules tumorales. Comment envisagez-vous d'exploiter ces données pour lutter contre le cancer ?

Il faut maintenant comprendre pourquoi les cellules métastatiques y arrivent mieux. Car cela permettra de trouver une cible pour empêcher la formation des métastases dans le corps, voire attaquer les cellules qui ont déjà formé des métastases.

Par exemple, si les cellules métastatiques ont besoin de nesprines pour migrer, on pourrait trouver des drogues pour réduire les taux de ces protéines et donc réduire les risques de métastases. D'autant plus si c'est une protéine qui n'est pas nécessaire aux autres cellules

En parallèle, ça nous permet aussi d'étudier comment les cellules métastatiques survivent à un tel stress. Ce qui nous a beaucoup surpris était de découvrir que lorsqu'une cellule passe à travers un orifice minuscule, elle exerce tellement de pression qu'elle peut déchirer la membrane entourant son noyau. Et de plus, ça n'a pas de conséquences néfastes sur la cellule : elle répare la plaie et continue son chemin. Pourtant, la cellule a besoin de protéger le matériel génétique qui se trouve à l'intérieur du noyau pour ne pas causer d'erreurs. Pourrait-on empêcher la réparation du noyau pour que les cellules métastatiques meurent avant de former une tumeur ailleurs ?

Nous étudions plusieurs pistes pour comprendre le rôle des nesprines, et plus particulièrement leur lien avec le cancer. J'espère que dans un futur proche mes recherches pourront mener à des thérapies pour limiter la formation des métastases, qui est un défi majeur de la recherche contre le cancer.

Les puces microfluidiques pour étudier la métastase

Dans le corps humain, certaines cellules de la tumeur primaire peuvent s'échapper, pénétrer les vaisseaux sanguins et se disséminer pour former des métastases à des sites éloignés. Lors de ce processus, ces cellules subissent des déformations sévères de leurs noyaux lorsqu'elles passent par les minuscules orifices présents aux interfaces des organes et des vaisseaux. On peut mimer ces interfaces avec des puces microfluidiques pour comprendre comment les cellules déforment leurs noyaux, si les cellules métastatiques sont plus aptes à se déformer et quelles en sont les conséquences.

