SOMMAIRE DES BRÈVES

375 • L'effet fondateur et l'évolution : un test sur les lézards des Caraïbes

376 • Le GMPc protège des effets nuisibles du bruit

376 • Jurassiques puces

377 • La planaire bafoue les lois de la biologie cellulaire

377 • Le fructose : un toxique... comme l'alcool ?

378 • Que ta main gauche ignore ce que fait ta main droite...

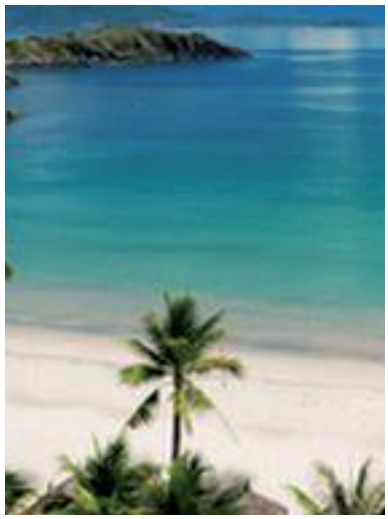
378 • Un nouveau facteur de l'hypertension artérielle : le gène *ATP2B1*

379 • Lissencéphalies et actine cytoplasmique

379 • Le succès des métastases ou comment exploiter un stroma naïf

L'effet fondateur et l'évolution : un test sur les lézards des Caraïbes

> **« L'effet fondateur » désigne la perte de la** variation génétique qui est observée lorsqu'un petit nombre d'individus se sépare d'une population plus large pour s'établir indépendamment. Cet effet a souvent été proposé comme déterminant pour l'évolution des espèces. D'autres proposent que la sélection naturelle due aux différences entre écosystèmes joue le rôle principal. Une équipe de Harvard a réussi une expérience unique en testant l'effet fondateur « en vrai » sur l'évolution des lézards des Caraïbes (*Anolis sagrei*) introduits sur des îlots déserts et dont l'évolution a été suivie pendant 5 ans [1]. L'idée était de déterminer au cours du temps les contributions respectives de l'effet fondateur et de la sélection naturelle dans l'évolution de cette population évoluant dans un milieu naturel. Or ce lézard est très connu pour la variation phénotypique qui caractérise ses pattes arrières dont la longueur est en rapport avec les surfaces parcourues et avec le diamètre des troncs végétaux de son environnement, ce qui est un exemple d'adaptation naturelle. Il existe aux Bahamas nombre d'îlots (35 à 175 m^2) dont les populations de lézards ont été anéanties par l'ouragan Frances de 2004. En mai 2005, les auteurs ont prélevé à Iron Cay 7 couples d'*A. sagrei*, mesuré leurs données morphologiques, fait des prélèvements tissulaires, et installé un couple par îlot, les animaux n'étant *a priori* pas adaptés à ce nouvel environnement différent de celui de l'île d'origine. En effet, la végétation des îlots est faite de très petits arbustes par opposition à l'environnement forestier de l'île d'origine, Iron Cay (> 150 000 m^2). Les populations d'*A. sagrei* de 12 îlots (74 à 324 m^2) dont les caractéristiques - et la végétation locale - correspondent à celles du territoire d'origine, ont servi de témoins. Le suivi, régulier jusqu'en 2009, a constaté partout une expansion de la population (multipliée environ par 13 en 2 ans). Dès 2006, un effet fondateur était net, identifié par une diminution de la variation allélique de 46 % par rapport à la population d'origine (mesurée par l'étude de 6 microsatellites), mais aussi par une différence significative entre les isolats. Au cours des années suivantes, ces différences génétiques sont restées stables, sans autre dérive majeure par rapport à l'effet fondateur initial. L'étude phénotypique a révélé quant à elle une réponse adaptative remarquable de la longueur des pattes arrières : compte tenu du peu de distance à parcourir sur des îlots de surface réduite et du type de végétation rase, elle a diminué en 3 ans de façon très importante (4 à 6 %) dans tous les groupes ($p < 0,0001$). Cette « sélection naturelle » laissait toutefois persister l'effet fondateur, puisque ce trait phénotypique variait selon les îlots, tout en restant homogène dans chaque groupe et proportionnellement corrélé aux données du couple d'origine. Si l'adaptation à l'environnement n'expliquait donc pas ces variations inter-îlots, on peut se demander combien de temps cet effet fondateur restera détectable dans les populations de lézards avant d'être dilué dans d'autres processus adaptatifs ? Les auteurs ont exclu que cette modification phénotypique résulte d'une plasticité développementale en réponse à un changement d'environnement. Conclusion très consensuelle donc : l'évolution progresse par une combinaison d'évènements arbitraires, mais aussi d'adaptations dictées par l'environnement.

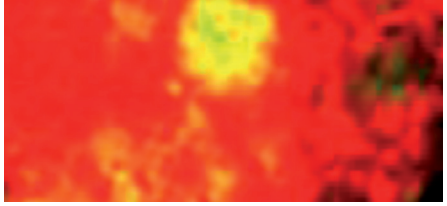


Dominique Labie
Institut Cochin, Paris, France
dominique.labie@inserm.fr

1. Kolbe JJ, *et al. Science* 2012 ; 335 : 1086-9.

Le GMPc protège des effets nuisibles du bruit

> La diminution de l'acuité auditive affecte un nombre croissant d'individus. Une des raisons en est l'exposition continue au bruit généré par l'usage fréquent, principalement chez les jeunes, de casques audio. En effet, un bruit excessif endommage les cellules ciliées de la cochlée qui ne se régénèrent pas spontanément. Certains nucléotides cycliques, tels que le guanosine monophosphate cyclique (GMPc), exercent des effets protecteurs sur divers tissus tels que le cœur. Dès lors, Jaumann *et al.* [1] ont recherché s'il était possible, en maintenant des concentrations élevées de cGMP, de protéger l'oreille interne. La voie de signalisation du cGMP implique la protéine kinase G (PKG) qui est présente dans la cellule sous une forme soluble cytosolique (PRKG1) et membranaire (PRKG2). L'effet du cGMP est aboli sous l'action des phosphodiestérases (PDE) qui peuvent être inhibées pharmacologiquement par des agents thérapeutiques (sildenafil et vardenafil, inhibiteurs de la PDE5) utilisés pour traiter les dysfonctionnements de l'érection et l'hypertension artérielle pulmonaire. Dans un premier temps, les auteurs ont montré que les protéines PDE5 (protéine de 96 kDa identifiée par immunoprécipitation) et PRKG1 (isoformes α et β) étaient présentes dans les cellules ciliées internes et externes de la cochlée et dans les neurones du ganglion spiral de la souris. Dans une 2e étape, les auteurs ont montré que les souris invalidées pour *Prkg1* avaient des seuils auditifs normaux, mais perdaient plus leur capacité auditive après une exposition au bruit que les souris normales, que ce soit immédiatement après le signal sonore ou une semaine plus tard (date à laquelle les lésions deviennent irréversibles). L'exposition au bruit endommage essentiellement les cellules ciliées externes. Afin d'évaluer le rôle protecteur du cGMP sur la perte auditive, les auteurs ont traité des rats par le vardenafil avant et après un traumatisme acoustique. Chez les rats prétraités, le seuil de réponse des potentiels auditifs était plus bas que chez les rats témoins, et ce 20 min après le traumatisme mais également 21 jours plus tard. Après la période de récupération, les seuils de potentiels évoqués restaient plus bas chez les rats prétraités par rapport aux rats témoins, et ce à toutes les fréquences, y compris celles du bruit ayant causé le traumatisme. Le vardenafil protège le phénotype des cellules ciliées comme le montre l'expression persistante des canaux à potassium voltage dépendants de type 4 chez les rats traités - évaluée sur coupes de cochlée en microscopie à fluorescence. Afin d'établir un lien fonctionnel entre le vardenafil et l'activité de la PRKG1, les auteurs ont mesuré dans les cellules ciliées et les neurones du ganglion spiral la teneur des polymères de poly(ADP-riboses) (PAR), produits de la PAR-polymérase qui intervient, sous le contrôle de la PRKG1 et du cGMP, dans le processus de réparation de l'ADN au niveau des cellules ciliées. Les résultats ont montré qu'un prétraitement par le vardenafil s'accompagnait d'une élévation du marquage morphologique de PAR dans les deux types cellulaires. Ces résultats suggèrent que les inhibiteurs de la PDE5, déjà très utilisés pour améliorer la sexualité masculine, pourraient trouver une nouvelle indication dans le traitement des traumatismes sonores.



1. Jaumann M, *et al. Nat Med* 2012 ; 18 : 252-60.

Raymond Ardaillou
raymond.ardaillou@academie-medecine.fr

Jurassiques puces

> Parmi les innombrables insectes fossiles des collections de l'institut de paléontologie de Nankin, en République de Chine, l'équipe d'entomologistes dirigée par le Français André Nel (CNRS et Muséum national d'histoire naturelle de Paris) vient de faire une découverte peu banale [1]. Les chercheurs ont trouvé des insectes aptères, de trois espèces différentes mais très proches l'une de l'autre, provenant de sites datant du jurassique moyen (-165 millions d'années) et du crétacé inférieur (- 125 millions d'années) au Liaoning et en Mongolie intérieure. Ces insectes sont dotés d'un appareil buccal de type suceur piqueur impressionnant : un long rostre pointu équipé de deux scies pouvant percer une peau très dure et un long tube (résultant de la fusion de deux lèvres). L'abdomen est volumineux, porteur de sclérites, avec, pour les mâles, des organes génitaux externes volumineux. Les pattes, dotées de cténidies et de poils, sont différentes selon les espèces, mais aucune ne possède de pattes postérieures développées. Par conséquent ces insectes étaient incapables de sauter. Les membres des trois espèces mesurent entre 1 et 4 cm. Selon toute probabilité, il s'agit des plus anciens Siphonaptères jamais observés. Ces puces, pour les appeler par leur nom, ressemblent beaucoup au *Saurophthirus* fossile trouvé en Sibérie et datant du crétacé supérieur (70 millions d'années). Durant la période mésozoïque (- 265 à - 65 millions d'années), les dinosaures théropodes pourvus de plumes pouvaient être des hôtes de choix pour ces ectoparasites hématophages. Ces derniers étaient-ils spécifiques d'espèces ? Les théropodes qu'ils parasitaient en étaient-ils incommodés ? Pour le savoir, il suffit de revoir la série télévisée produite en 1999 par la BBC : *Walking with Dinosaurs - Giants of the skies* [2] et de suivre les aventures du jeune mâle *Ornithocheirus* : « *He is busy himself with grooming [...] He is plagued by biting parasites that tap in the blood vessels on his wing membrane [...] If he has to find a mate, he must be in prime condition, he has to keep the parasites in check* ». Tout est dit.

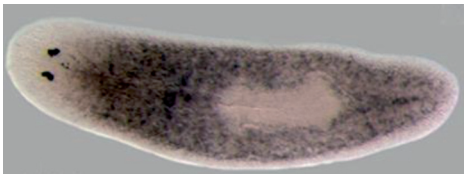
Walking with Dinosaurs - Giants of the skies - Documentaire de la BBC. © Multimedia-English

1. Huang D, *et al. Nature* 2012 ; 483 : 201-4.
2. http://www.multimedia-english.com/contenido/ficha/walking-with-dinosaurs/2013

Simone Gilgenkrantz
médecine/sciences
simsimone.gilgenkrantz@gmail.com

La planaire bafoue les lois de la biologie cellulaire

> En 1897, pendant qu'elle était au *Bryn Mawr College* en Pennsylvanie, Harriet Randolph avait démontré que, même si on les coupait en petits morceaux, les planaires étaient capables de se régénérer parce qu'elles possédaient des « néoblastes ». En 2011, une étude sur une de ces planaires, *Schmidtea mediterranea*, a fourni l'épilogue : il suffit d'injecter un seul néoblaste dans une *S. mediterranea* totalement lésée par irradiation ionique pour que celle-ci régénère entièrement, les cellules de l'hôte étant progressivement remplacées par des cellules différenciées issues du néoblaste injecté [1]. Mais cette planaire, qui fait partie de la grande famille des plathelminthes, nous réservait encore une surprise de taille. On sait que, dans la majorité des cellules, se trouve généralement près du noyau une région appelée centrosome qui comporte deux centrioles. Cet organite joue un rôle essentiel dans l'orientation du fuseau mitotique et dans la stabilité du génome. Les centrioles sont également le point de départ de la polymérisation des protéines tubulines pour former les microtubules et sont retrouvés à la base des cils ou des flagelles des cellules ciliées dont *S. mediterranea* est bien pourvue. La complexité structurale du centrosome se reflète dans la centaine de protéines qui entrent dans sa composition biochimique et qui sont désormais connues [2]. À l'aide d'une stratégie d'ARN interférence, Juliette Azimzadeh, une chercheuse postdoctorale d'une équipe de l'*University of California-San Francisco*, a supprimé le produit des gènes codant les composants centriolaires [3], très conservés dans l'évolution et présents chez *S. mediterranea.* Comme on pouvait s'y attendre, cette suppression a effectivement aboli l'assemblage des centrioles des cellules ciliées de la planaire, mais - surprise ! - elle n'a eu aucune répercussion sur sa régénération pour la bonne raison que *S. mediterranea* est dépourvue de centrosome. On en vient donc à penser que le maintien des centrosomes au cours de l'évolution vient de leur capacité à coordonner des processus de développement (chez la plupart des êtres vivants, de la mouche aux mammifères), et non d'un besoin fondamental des cellules pour se diviser, comme on l'a toujours cru jusqu'à présent.



1. Wagner D, *et al. Science* 2011 ; 332 : 811-6.
2. Bornens M, *Science* 2012 ; 335 : 422-6.
3. Azimzadeh J, *et al. Science* 2012 ; 335 : 461-3.

Simone Gilgenkrantz
médecine/sciences
simsimone.gilgenkrantz@gmail.com

Le fructose : un toxique... comme l'alcool ?

> Les 30 dernières années ont vu, dans le monde, une croissance inexorable de l'obésité et des maladies qui lui sont associées, diabète et syndrome métabolique, problème qui gagne les pays en développement quand leur alimentation se rapproche des standards occidentaux. Parmi les causes suggérées figure l'abus de matières grasses, dont la quantité absorbée n'a cependant pas profondément changé au cours du temps. L'alcool pourrait également intervenir dans la mise en place d'une résistance à l'insuline chez les consommateurs. Mais un autre coupable serait un monosaccharide, le fructose, dont la consommation s'est beaucoup accrue (multipliée par cinq durant le dernier siècle, et par deux durant les 30 dernières années) par l'usage de sirop de maïs comme additif sucrant. Le travail de R.H. Lustig de *l'University of California* à San Francisco (États-Unis) analyse la toxicité du fructose au niveau du foie et du système nerveux central (SNC) [1]. Le glucose est le substrat énergétique préféré dont 80 % est utilisé de façon immédiate, une partie mineure étant métabolisée par le foie comme substrat de lipogenèse *de novo* (DNL) et intervient dans la production de lipoprotéines de faible densité (VLDL). L'éthanol, lui aussi substrat énergétique, est par ailleurs un toxique du SNC et du foie où il contribue à la formation d'espèces réactives de l'oxygène (ROS), et d'acétaldéhyde, dont le métabolisme, par DNL, contribue à la synthèse de VLDL. Le fructose diffère du glucose en ce qu'il n'est pas converti en glycogène, mais évolue dans la cascade glycolytique vers le pyruvate et l'acétyl-CoA, entrant ainsi dans un cycle de DNL et la formation de VLDL. Un taux élevé de VLDL et le développement de triglycérides seront cause de dyslipidémie, de stéatose hépatique progressive et d'une résistance à l'insuline comparable à celle qu'entraîne l'éthanol, puis de néoglucogenèse, d'hyperglycémie et d'une pression accrue sur la résistance à l'insuline, résumant ainsi le syndrome métabolique. Ce dysfonctionnement métabolique induit par le fructose est donc très semblable à celui qu'induit l'alcool par la formation d'acétaldéhyde, de ROS et de stéatose hépatique. L'effet sur le foie d'une bière et d'un soda serait comparable, la glycolyse s'effectuant dans l'organisme dans le cas du soda, alors que la levure a achevé celle de la bière. L'auteur insiste aussi sur ce qu'il appelle l'effet « hédonique » qui pousse à une nouvelle consommation : dépression hormonale de la ghréline et du signal leptine, inhibition de la sensation normale de satiété et création d'une sensation de faim. Là encore il y a une similitude avec l'alcool. Un dernier aspect économique et sociétal est davantage développé par le même auteur dans un récent et court article publié dans la revue *Nature* [2]. L'américain consomme en moyenne 216 litres de soda par an, et cette habitude gagne le monde entier avec ses conséquences pathologiques. Comment y remédier ? L'éducation, on le sait, n'a pas été efficace en matière d'alcool ou de tabac. Faut-il envisager une augmentation des prix, une limitation de la facilité d'accès ? Pourrait-on même penser à des changements de production et de distribution ?

1. Lustig RH. *J Am Diet Assoc* 2010 ; 110 : 1307-21.
2. Lustig RH, *et al. Nature* 2012 ; 482 : 27-9.

Dominique Labie
Institut Cochin, Paris, France
dominique.labie@inserm.fr

1. Srour M, *et al. Science* 2010 ; 328 : 592.
2. Finger JH, *et al. J Neurosci* 2002 ; 22 : 10346-56.
3. Depienne C, *et al. Am J Hum Genet* 2012 ; 90 : 301-7.
4. http://www.inserm.fr/index.php/layout/set/print/espace-journalistes/quand-votre-main-gauche-mime-ce-que-fait-votre-main-droite-une-histoire-de-gene

Que ta main gauche ignore ce que fait ta main droite…

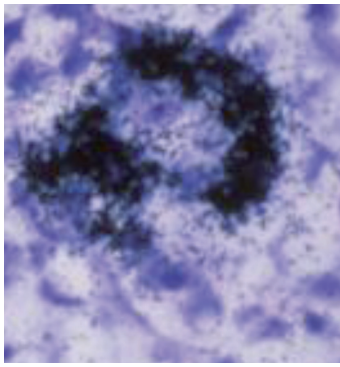
> **Dès 1912, au** Royaume-Uni, William Bateson a observé ce trouble, *a bimanual synergia,* qui fut décrit par la suite sous le nom de « mouvements en miroir congénitaux » (MMC) : quand un mouvement volontaire est effectué d'une main, la main opposée fait le même geste sans que la personne puisse s'en empêcher. Le geste miroir est plus ou moins net, d'autant plus précis que l'action effectuée par l'autre main est complexe. Cette maladie, bénigne mais interdisant toute activité manuelle simultanée différente – comme l'utilisation bimanuelle du clavier d'un piano ou d'un ordinateur – se transmet en dominance avec pénétrance variable. En 2010, un groupe de chercheurs québécois isole dans une grande famille d'origine française le gène en cause : *DCC* (*deleted in colorectal carcinoma*) codant pour la nétrine 1, un facteur de guidage axonal [1]. Confirmation fut apportée par la présence de mutations du gène *DCC* chez d'autres sujets atteints de MMC. De plus, la souris Kanga (porteuse d'un allèle mutant *dcc)* offrait un bon modèle animal de la MMC : troubles du saut et mêmes mouvements en miroir [2]. Mais chez des malades d'une grande famille, étudiée par des chercheurs français regroupés dans le CRICM (centre de recherche de l'institut du cerveau et de la moelle, Paris 6), le gène *DCC* était indemne. L'équipe a donc rassemblé le plus possible de membres de cette famille de forains dispersée à travers la France. Elle a d'abord repéré la région d'intérêt par une analyse statistique puis, par des techniques de séquençage de l'exome, elle a identifié une haploinsuffisance par perte de fonction d'un nouveau gène : *RAD51*. Celui-ci, très conservé dans l'évolution, est impliqué dans la réparation des cassures double brins. Bien qu'il ne soit pas un gène majeur de prédisposition aux cancers, il module la réponse tumorale et la résistance à la chimiothérapie [3, 4]. Une autre mutation tronquante de ce même gène a été retrouvée dans une famille allemande atteinte de MMC. Ces deux gènes, *DCC* et *RAD51* semblent suffisants pour expliquer l'ensemble des cas de MMC. Une étude comparative de la localisation et de l'expression des deux gènes au cours du développement montre que leur distribution spatiale diffère. *Rad51* est présent dans le tissu cérébral de la souris à des stades cruciaux pour l'établissement du tractus cérébrospinal, en particulier pour l'étape du croisement des voies motrices au niveau du tronc cérébral. Une connaissance plus approfondie de ces gènes pourra peut-être servir à la compréhension de certaines dystonies et de maladies génétiques du neurodéveloppement (comme les syndromes de Kallmann ou de Klippel-Feil).

Mains du Prince-Évêque de Liège Érard de la Marck (1472-1538) (détail) par le peintre Jan Cornelys Vermeyen (1500-1559). © Musée Frans Hals, Haarlem, Pays-Bas.

Simone Gilgenkrantz
médecine/sciences
simsimone.gilgenkrantz@gmail.com

Un nouveau facteur de l'hypertension artérielle : le gène *ATP2B1*

> ***ATP2B1* a été** identifié dans le cadre du *Millenium genome project for hypertension* comme un gène gouvernant la prédisposition à l'hypertension artérielle (HTA) parce que des polymorphismes en amont ou au sein de ce gène sont associés à l'HTA chez des Japonais [1], des coréens et des européens. Le gène code pour l'isoforme 1 de la Ca^{2+}-ATPase qui joue un rôle majeur dans le contrôle du calcium intracellulaire et dans la contraction du muscle lisse vasculaire. Cependant, les mécanismes par lesquels *ATP2B1* influence la pression artérielle restent inconnus, d'autant plus que l'invalidation du gène est létale chez la souris. Afin de répondre à la question, Kobayashi *et al.* [2] ont généré une lignée de souris chez laquelle on peut éteindre *ATP2B1* uniquement dans le muscle lisse. Les souris invalidées pour *ATP2B1* étaient phénotypiquement normales, mais la pression artérielle mesurée à la queue était plus élevée chez les souris invalidées, au repos et en activité et à toutes les périodes du nycthémère. Comme attendu, les cellules musculaires lisses de la paroi aortique des souris invalidées n'expriment pas *ATP2B1*. Le Ca^{2+} intracellulaire à l'état basal et après stimulation par la phényléphrine était aussi plus élevé chez ces souris que chez les souris sauvages, et des changements dans l'expression des gènes régulateurs du Ca^{2+} intracellulaire codant pour l'isoforme 1 de l'échangeur Na^+/Ca^{2+} (NCX1) et l'ATP2B4 – respectivement diminuée et augmentée – s'y associaient. Enfin, la vasoconstriction induite par la phényléphrine était significativement accrue dans les anneaux vasculaires d'artère fémorale des souris invalidées par rapport aux témoins. En conclusion, le déficit de *ATP2B1* et de son produit l'isoforme 1 de la Ca^{2+}-ATPase, associé à celui de NCX1, deux protéines dont le rôle est de transférer le calcium hors des cellules explique pourquoi la concentration du Ca intracellulaire est élevée chez les souris invalidées. Comme ce taux élevé accompagne la vasoconstriction du muscle lisse, *ATP2B1* doit être considéré comme intervenant dans la régulation de la pression artérielle *in vivo*. Ce travail laisse sans réponse la question du rôle de *ATP2B1* ailleurs que dans le muscle lisse, question intéressante puisque l'invalidation totale n'est pas compatible avec la vie.

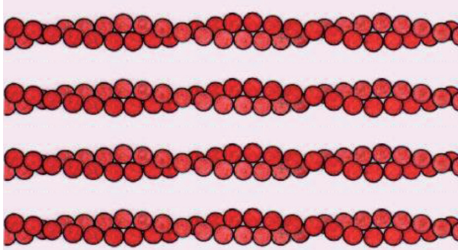


1. Kohara K, *et al. Hypertens Res* 2008 ; 31 : 203-12.
2. Kobayashi H, *et al. Hypertension* 2012 ; 59 : 854-60.

Raymond Ardaillou
raymond.ardaillou@academie-medecine.fr

Lissencéphalies et actine cytoplasmique

> **En 1988, Baraitser et** Winter individualisaient un nouveau syndrome (syndrome de Baraitser-Winter ou SBW) classé jusqu'alors dans le groupe des MCA/MR (anomalies congénitales multiples et retard mental). Celui-ci comporte des signes caractéristiques : ptosis, colobome, hypertélorisme et microcéphalie avec lissencéphalie[1] prédominant dans la région antérieure du cortex. D'autres symptômes y sont associés : petite taille, microcéphalie, retard mental, épilepsie et surdité. Il s'agit toujours de cas survenant *de novo,* et jusqu'à présent, les recherches génomiques étaient restées négatives. Les généticiens belges et français qui ont suivi des cas de SBW se sont regroupés avec l'équipe du *Centre for integrative brain research* de Seattle (Washington, États-Unis) pour rechercher une anomalie génétique. Dans leur récente publication [1], l'étude du séquençage des exomes (par trio : le malade et ses parents) a d'abord montré des mutations faux-sens dans les gènes *ACTB* (actine cytoplasmique β) et *ACTG1* (actine cytoplasmique γ) pour trois malades. Puis, ces gènes, localisés en 7p22 and 17q25, respectivement, ont été séquencés pour 15 autres cas. Les 18 malades étudiés ont tous une mutation *de novo* dans l'un ou l'autre de ces gènes (10 pour *ACTB* et 8 pour *ACTG1)* qui codent les actines β et γ. Ces protéines cytoplasmiques β et γ sont très conservées dans l'évolution et ont une structure très voisine. Leurs mutations semblent entraîner un gain de fonction. Les lignées cellulaires obtenues à partir des malades expriment une très forte augmentation de l'actine F ainsi que des protrusions cytoplasmiques de type filopodes riches en actine F. Il apparaît donc que l'actine joue un rôle important dans la pathogénie des lissencéphalies. Pour les lissencéphalies classiques et leurs variants, plusieurs gènes ont déjà été identifiés : *LIS1* (lissencéphalie), *TUBA3* (tubuline α), *DCX* (double cortine) et *ARX* (retard mental lié à l'X), entre autres. Le syndrome de Baraitser-Winter est probablement la forme extrême d'un spectre d'anomalies congénitales *de novo*, dont certaines surdités isolées seraient les formes les plus bénignes. Ce travail démontre aussi que le séquençage des exomes par trio, même en petit nombre, permet de déceler assez facilement des anomalies génétiques.



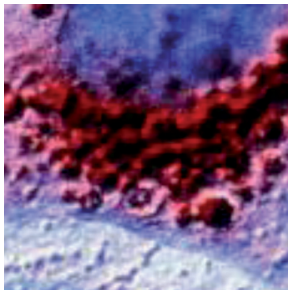
Représentation schématique de filaments d'actine

1. Rivière JB, *et al. Nat Genet* 2012 ; 44 : 440-4.

[1] Le terme de lissencéphalie désigne des malformations rares qui ont en commun une anomalie de l'apparence des circonvolutions du cerveau (qui peuvent apparaître simplifiées ou complètement absentes) associée à une organisation anormale des couches du cortex, en raison d'un défaut spécifique de migration neuronale lors de l'embryogenèse (repris de Orphanet, Alain Verlhoes, 2007).

Simone Gilgenkrantz
médecine/sciences

Le succès des métastases ou comment exploiter un stroma naïf



> **L'ingéniosité des cellules cancéreuses est sans** limite… Mais des chercheurs de Lausanne (Suisse) viennent de décrypter le mécanisme des toutes premières étapes de l'établissement d'une métastase pulmonaire dans le modèle murin de tumeurs mammaires MMTV-PyMT (tumeurs induites par l'antigène moyen T du polyomavirus) [1]. Dans ce modèle, seules les cellules souches cancéreuses (CSC, < 3 % des cellules de la tumeur, isolées sur leur phénotype $CD90^{+}CD24^{+}CD29^{++}/CD49f^{++}$) peuvent établir des métastases pulmonaires durables, mais à condition d'éduquer l'environnement de façon à ce que ce dernier « nourisse » la croissance de cette métastase. Les CSC le font en induisant, dès qu'elles colonisent le parenchyme pulmonaire, la sécrétion locale d'un facteur, la périostine (POSTN), *via* l'activation de son gène. Le nombre et la taille de ces métastases sont d'ailleurs considérablement réduites chez les souris MMTV-PyMT *postn*$^{-/-}$. L'inducteur de POSTN est « banal » puisqu'il s'agit du TGF-β3, produit par toutes les cellules tumorales. Mais en quoi POSTN est-il nécessaire à la croissance tumorale ? Normalement, POSTN est incorporé dans la matrice extracellulaire. L'analyse de son interactome indique qu'il se lie aux ligands de Wnt et accroît la réponse des cellules qui y sont sensibles. Or, c'est le cas des cellules mammaires, normales ou cancéreuses, et de beaucoup d'autres tumeurs, intestinales ou cutanées, entre autres. Bizarrement, l'absence de POSTN ne compromet le développement ni du tissu normal, ni de la tumeur primitive. Dans ces deux cas, POSTN n'est probablement qu'un protagoniste parmi d'autres ; d'autres facteurs interviennent en effet : le stroma de la tumeur primitive est altéré et déjà favorable à la croissance cancéreuse, et le nombre de CSC y est élevé, ce qui n'est pas le cas lors de l'établissement - à partir d'un nombre limitant de une ou deux CSC - d'une métastase dans un tissu sain hétérotopique. D'autres composants de la matrice extracellulaire ont été identifiés comme importants lors de la création d'une niche métastatique favorable, dont la ténascine [2]. Cette étape initiale de l'implantation métastatique offre manifestement une fenêtre temporelle favorable parce que les cellules souches cancéreuses sont, à cette étape, relativement vulnérables. Sachons en profiter !

1. Malanchi I, *et al. Nature* 2012 ; 481 : 85–9.
2. Oskarsson T, *et al. Nat Med* 2011 ; 17 : 867-774.

Laure Coulombel
médecine/sciences