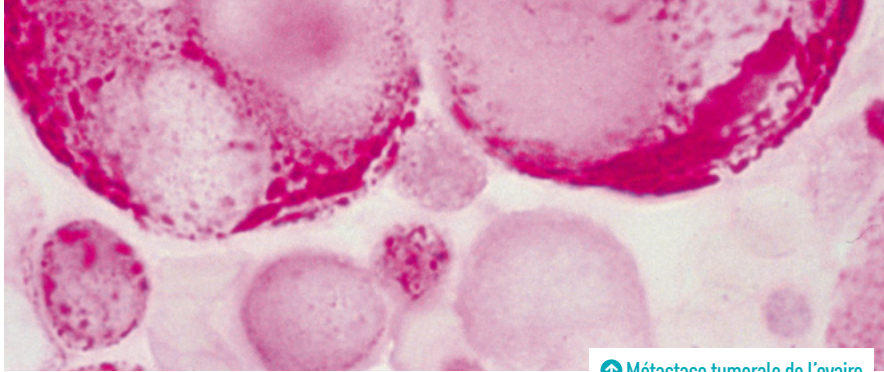


CANCER DE L'OVAIRE

Les reines
de la manipulation

⬆ Métastase tumorale de l'ovaire

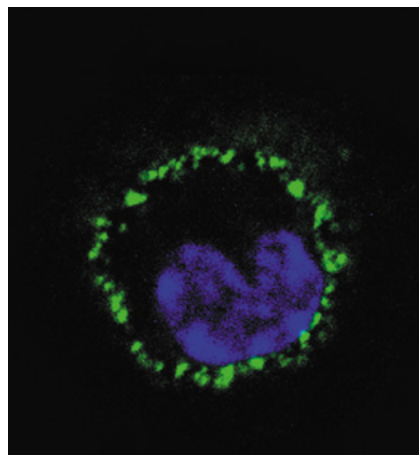
© Inserm/Clilles Evard

Les cellules cancéreuses sont encore plus « malignes » qu'on ne le pensait. Des chercheurs de l'Inserm viennent en effet de montrer de quelle manière elles parviennent à détourner de leur mission certains globules blancs, les macrophages, au profit de la croissance de la tumeur.

Le cancer est passé maître dans l'art de la manipulation. Les cellules cancéreuses arrivent en effet à éluder les globules blancs censés les combattre. Pire, elles les fourvoient pour leur propre bénéfice. Les macrophages, par exemple, se trouvent en nombre important aux abords des tumeurs. Pourtant, au lieu de déclencher une réponse immunitaire, ces sortes d'éboueurs de l'organisme participent au développement de la tumeur et à la dissémination de cellules cancéreuses. Une récente étude menée par **Toby Lawrence**, directeur de recherche Inserm, et son équipe de biologie de l'inflammation au Centre d'immunologie de Marseille-Luminy lève le voile sur un des mécanismes qu'utilise le cancer pour manipuler les macrophages.

« Nous avons observé dans un modèle de

cancer de l'ovaire que les cellules tumorales extraient le cholestérol de la membrane cellulaire des macrophages situés à proximité de la tumeur », explique Toby Lawrence. Ce phénomène appelé « efflux de cholestérol » a des conséquences désastreuses sur la réponse de ces globules blancs à certains messages chimiques utilisés par le système immunitaire. « Ils ne réagissent plus à l'interféron gamma », poursuit le biologiste. Or leur réponse à ce signal est nécessaire



⬆ La membrane cellulaire des macrophages (noyau en bleu) contient du cholestérol (vert) que les cellules tumorales extraient à leur profit.

© Inserm/Toby Lawrence

à l'activation d'autres globules blancs : les lymphocytes T et les cellules tueuses naturelles, chargées de détruire les cellules cancéreuses. Et sans ce cholestérol dans leur membrane, les macrophages réagissent démesurément à d'autres signaux, spécifiquement aux interleukines 4 et 13. « Ils deviennent hypersensibles à ces molécules messagères appelées "cytokines", connues pour stimuler la croissance de nouveaux vaisseaux sanguins. » Des vaisseaux qui vont alors venir nourrir la tumeur et permettre aux cellules tumorales de se propager dans l'organisme. « Déclencher l'efflux de cholestérol est donc une arme à double tranchant pour le cancer : non seulement les macrophages nourrissent la tumeur en lui procurant ce lipide mais, dépourvu de celui-ci, ils ne répondent plus aux sollicitations du système immunitaire et contribuent au développement tumoral », précise Toby Lawrence.

À l'origine de ce phénomène, l'acide hyaluronique produit par les cellules cancéreuses. C'est en effet ce polymère qui, en se fixant à la surface des macrophages, déclenche cette cascade de réactions moléculaires. « Il doit donc être possible d'arrêter l'efflux de cholestérol en stoppant l'absorption d'acide hyaluronique par les macrophages », espère le chercheur. Autre option : bloquer les transporteurs dits « ABC » (pour *ATP Binding Cassette*). Ces protéines permettent le passage de diverses substances à travers la membrane de nos cellules et donc l'exfiltration du cholestérol. « Cette approche a été testée dans un modèle de souris transgénique où les macrophages étaient dépourvus de ces transporteurs, explique Toby Lawrence. Nous avons alors observé une réduction significative de la croissance tumorale. »

Son équipe cherche aujourd'hui à mettre en évidence ces mécanismes moléculaires dans d'autres modèles de cancer mais aussi chez l'Homme. Ces études cliniques seront réalisées en collaboration avec le Centre de biologie de l'inflammation et de l'immunologie du cancer au King's College de Londres où Toby Lawrence dispose également d'une équipe de recherche. L'identification de ce phénomène pourrait déboucher sur une nouvelle approche thérapeutique qui consisterait à restaurer la capacité des macrophages à lutter contre le cancer. Et mettre ainsi un terme à l'emprise des cellules tumorales sur ces globules blancs.

Simon Pierrefixe

Toby Lawrence : unité 1104 Inserm/CNRS/Aix-Marseille Université

P. Goossens et al. *Cell Metabolism*, 4 Juin 2019 ; doi : 10.1016/j.cmet.2019.02.016