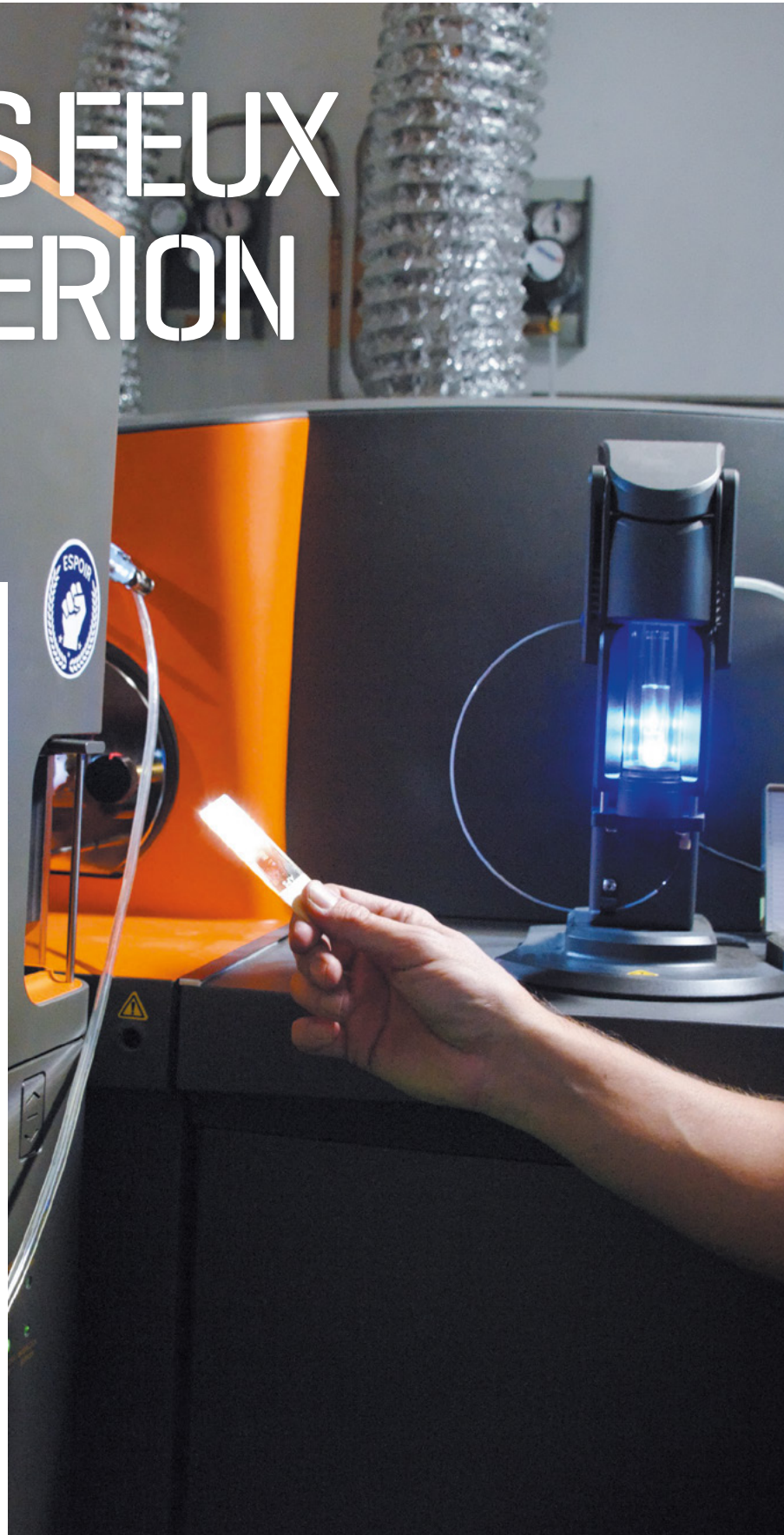
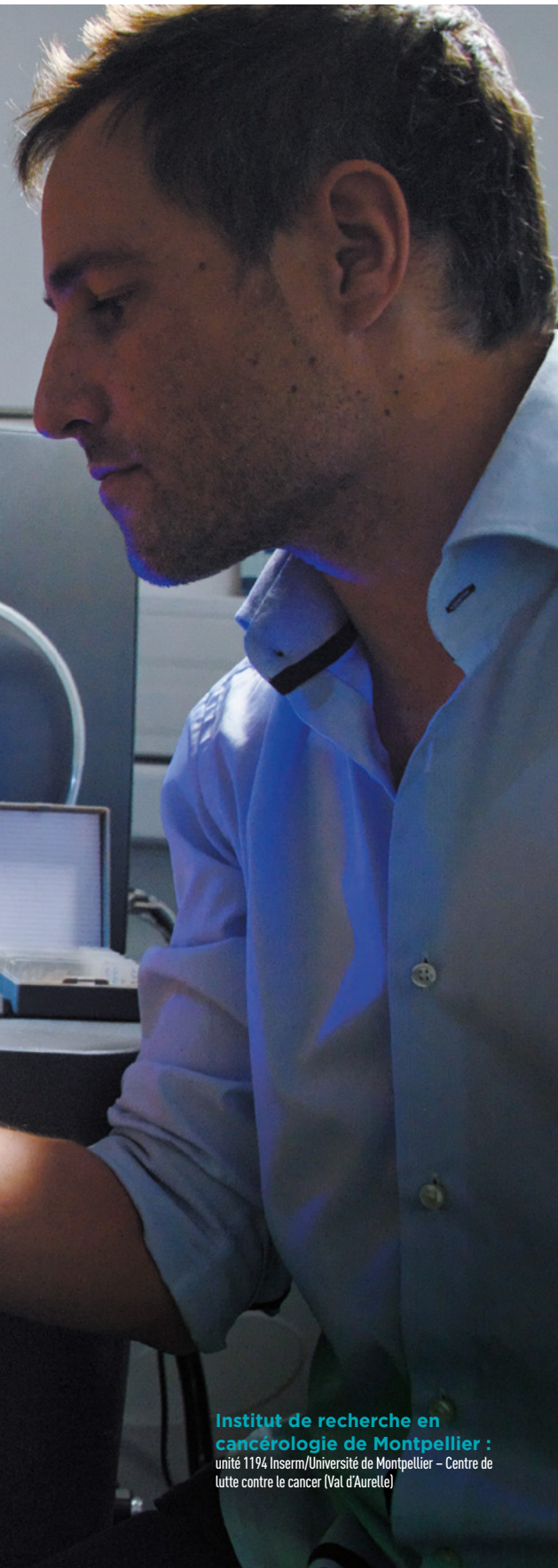


CANCÉROLOGIE

SOUS LES FEUX
DE L'HYPERION

Depuis une vingtaine d'années, les tumeurs malignes ne sont plus considérées comme de simples amas de tissus qui se seraient développés de manière chaotique, mais comme d'authentiques écosystèmes miniatures. En leur sein, cellules de l'immunité et cellules cancéreuses interagissent de manière complexe. Mais de leurs affinités réciproques émerge parfois un phénomène malheureux : une inhibition de la réponse immunitaire anti-tumorale, la réponse naturelle du corps pour interrompre la progression du cancer. Percer à jour les lois qui régissent les relations entre ces populations cellulaires sera pourtant nécessaire si l'on veut comprendre pourquoi encore si peu de patients réagissent favorablement aux immunothérapies et, à terme, pour mettre au point de nouveaux traitements. C'est l'ambition des chercheurs de l'**Institut de recherche en cancérologie de Montpellier** (IRCM), qui se transforment pour l'occasion en véritables explorateurs du microenvironnement tumoral. Or, pour tout territoire à peine foulé du pied, il convient d'abord d'en tracer la carte. Pour les y aider, une intrigante machine ronronne désormais à leurs côtés : l'Hyperion. Associée au cytomètre par spectrométrie de masse (CyTOF) baptisé l'Helios, cette plateforme, la première de son genre en France, est capable, à partir d'une biopsie de tumeur solide, d'analyser une cinquantaine de paramètres cellulaires simultanément – permettant ainsi de visualiser de manière fine qui communique avec qui au sein du tissu. Armés de ce spectaculaire outil, les chercheurs espèrent élucider les mystères écologiques de la tumeur, et comprendre comment elle organise la résistance. C'est parti pour une déambulation de la cellule au soleil, afin d'apprécier la puissance de l'Helios et de l'Hyperion, les Titans tranquilles.

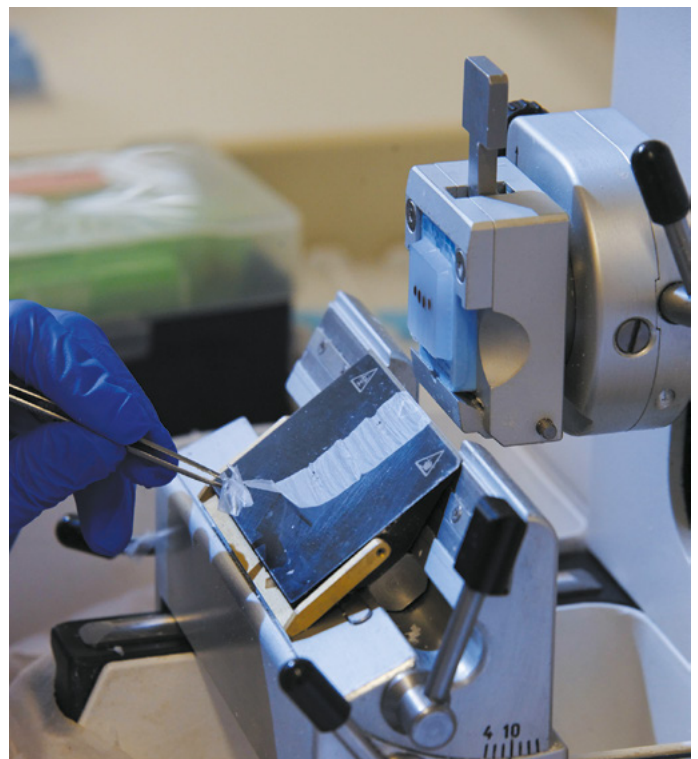




**Institut de recherche en
oncologie de Montpellier :**
unité 1194 Inserm/Université de Montpellier – Centre de
lutte contre le cancer (Val d'Aurelle)

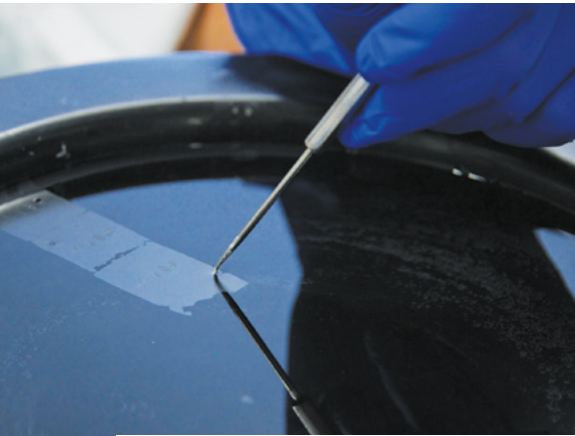


Pour étudier le microenvironnement tumoral, il faut d'abord le mettre en condition. Ainsi, après qu'une biopsie de tumeur a été prélevée au bloc opératoire, elle est préparée par le service d'anatomopathologie de l'Institut régional du cancer de Montpellier (ICM). Puis, en relation avec l'unité de recherche translationnelle, elle est agglomérée à des échantillons similaires provenant d'autres patients afin de former des « carottes » homogènes, qui sont conservées dans un bloc de paraffine. C'est ce que l'on appelle la technique *Tissue microarray* (TMA). Les choix du ou des patients, du type de tumeur, de la zone d'intérêt et du type de cellules tumorales à analyser seront déterminants pour que l'Hyperion puisse fournir des données utiles aux chercheurs. Ici, Yaël Glasson s'apprête à couper une section prometteuse d'un échantillon de tumeur.

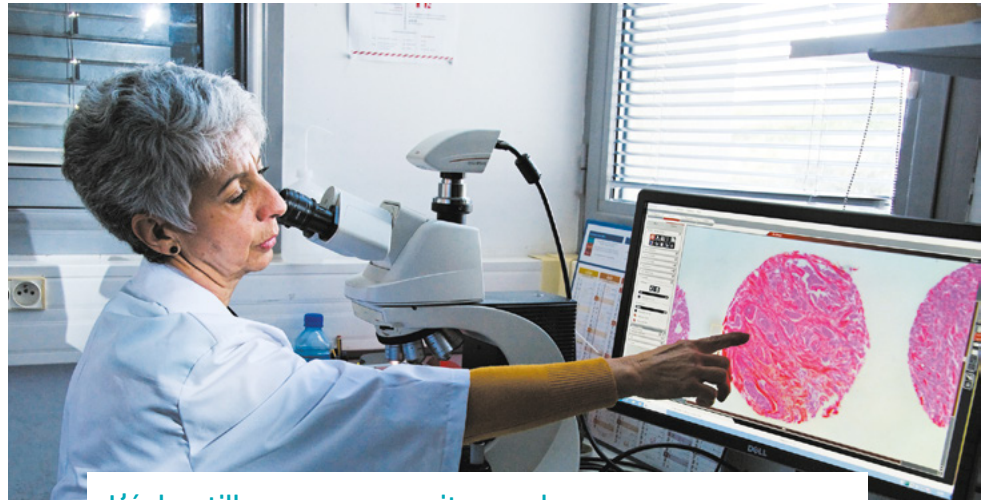


Le bloc de paraffine dans lequel est conservé l'échantillon

est d'abord coupé en de fines tranches de 3 micromètres à l'aide d'un microtome. Grâce à ce format en lamelles, on a accès au cœur du tissu, que l'on pourra observer à loisir.



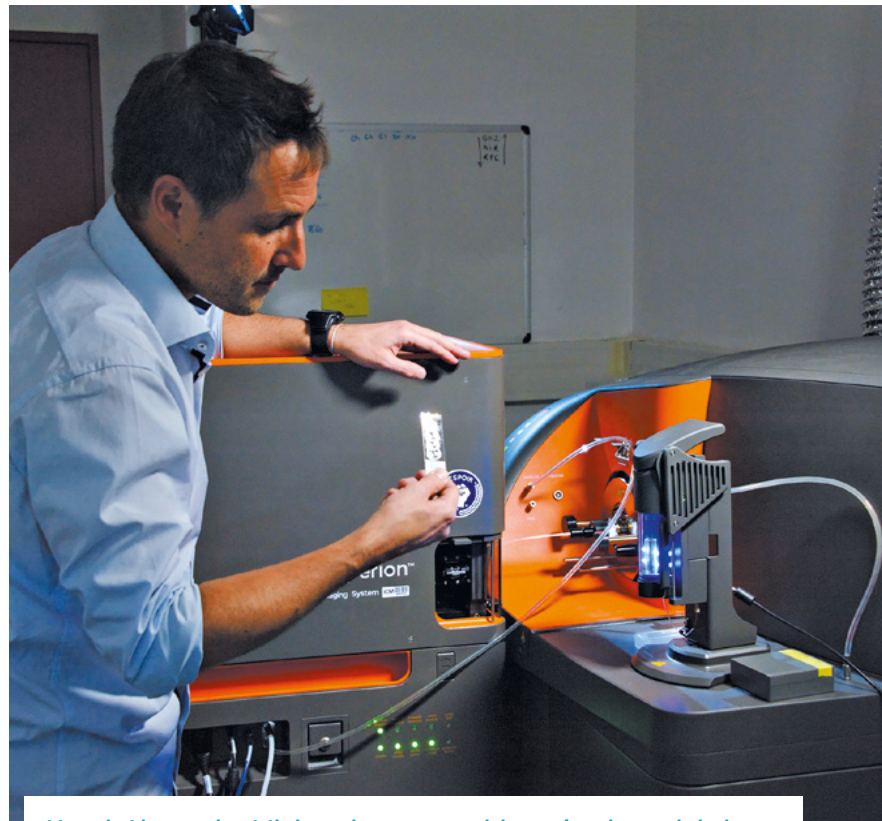
Afin d'éliminer les plis qui ont pu se former sur la lamelle suite à la conservation dans la paraffine puis aux contraintes mécaniques opérées par la coupe du bloc, un court passage au bain-marie s'avère nécessaire.



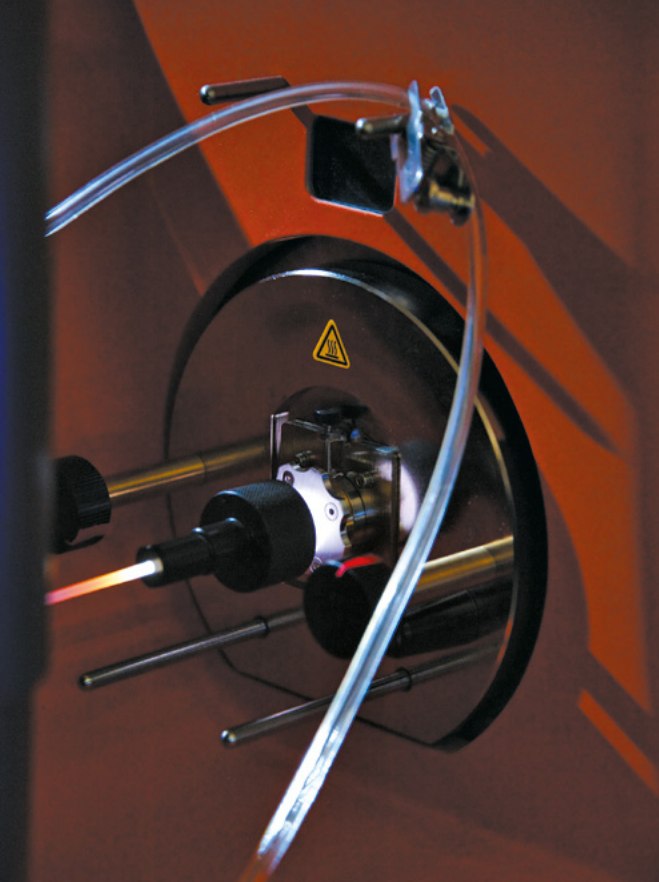
L'échantillon voyage ensuite vers les anatomopathologistes, où la structure des tissus se révèle grâce à la coloration HES, sous l'œil expert d'Evelyne Crapez. Cette dernière détermine alors quelle est la zone la plus intéressante à analyser avec l'Hyperion. Pour le moment, l'équipe travaille de préférence sur des cancers du sein, de l'ovaire, du côlon, et sur les cancers œsogastriques.



Une fois l'échantillon entièrement débarrassé des résidus de paraffine, il n'y a plus qu'à le préparer pour qu'il puisse donner des informations. Ici, les différentes cellules présentes dans la zone qui intéresse les chercheurs sont « immuno-marquées » grâce à une variété d'anticorps couplés à des isotopes stables métalliques. Puis, on laisse sécher ! Possédant des poids atomiques différents, ces isotopes seront détectés par le spectromètre de masse, permettant ainsi de quantifier et de localiser avec précision les éléments sur lesquels ils se fixent.



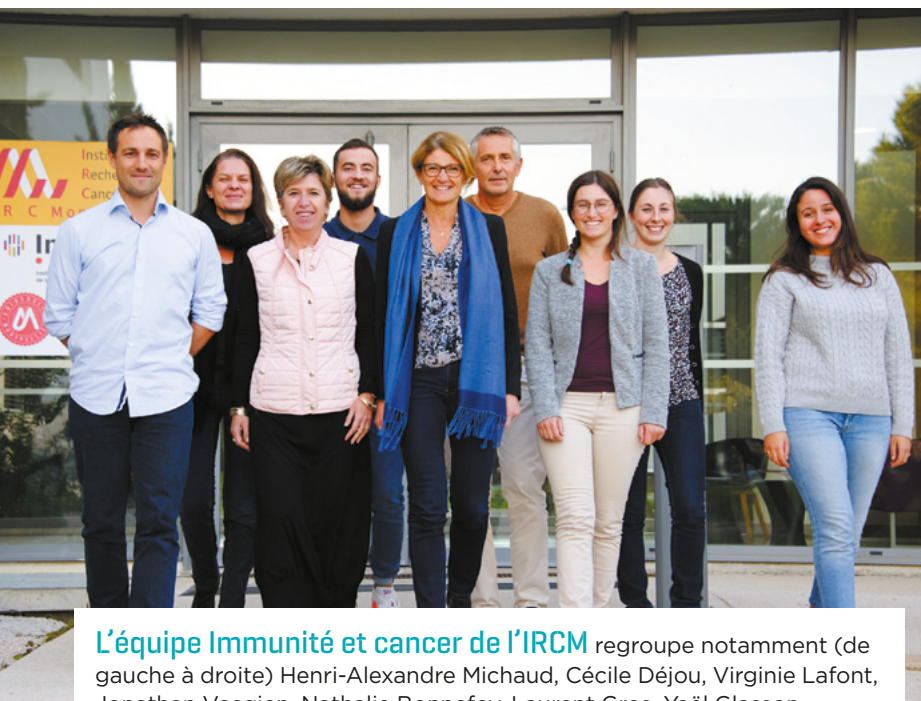
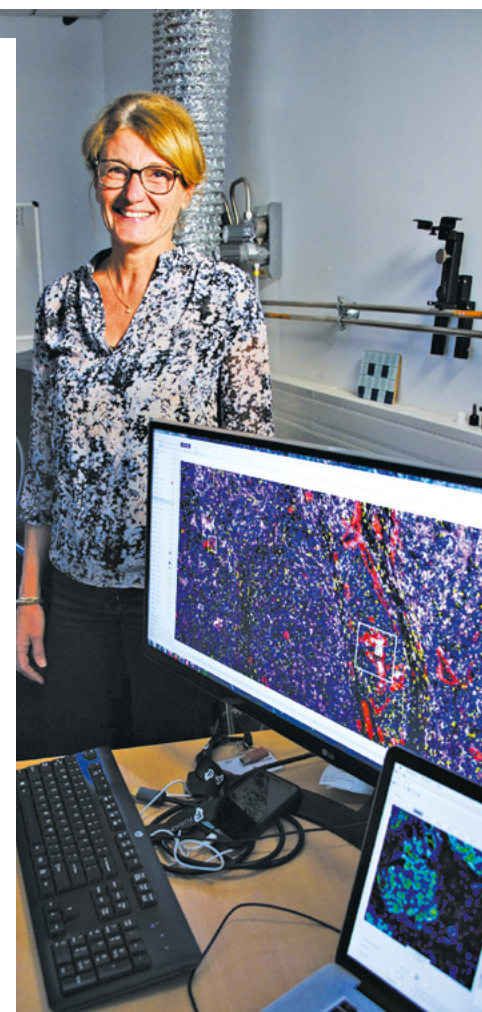
Henri-Alexandre Michaud, responsable opérationnel de la plateforme, s'apprête à nourrir la machine à l'aide de l'échantillon préalablement marqué. L'Hyperion, grâce à son laser UV, réalise ensuite une ablation du tissu à l'échelle subcellulaire, puis les « événements » physiques produits seront détectés par l'Helios.



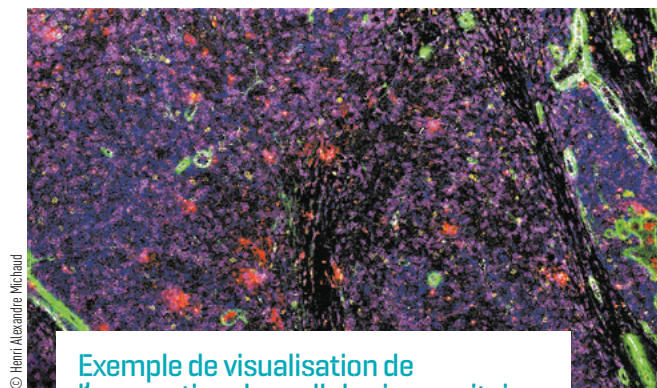
L'ablation laser libère le couple formé par les métaux et la matière organique.

Par un flux d'hélium, il est transporté vers le plasma (dont on peut voir la lumière sur la photo). Ce plasma, généré dans les entrailles de la machine par l'agitation (40 kHz) et le chauffage (5 000° C) d'un autre gaz, l'argon, va ioniser les métaux dont l'échantillon a été marqué.

L'analyse des données acquises révèle *in fine* trois types d'informations. D'abord, elle permet d'identifier les types cellulaires présents dans le tissu et leur distribution spatiale – on pourra en déduire dans quels processus biologiques ils sont impliqués. Ensuite, elle sert à visualiser le « réseau social » des cellules – avec qui elles communiquent ou non. Enfin, une information surprise surgit parfois : les phénotypes de sous-types cellulaires que l'on ne connaissait pas, ou dont on n'aurait jamais soupçonné la présence ! En cela, l'Hyperion est un véritable déclencheur de sérendipité : il permet d'explorer les tumeurs avec une grande liberté, en laissant les présupposés de côté. Ici, Nathalie Bonnefoy, responsable de l'équipe Immunité et cancer, s'apprête à exploiter une visualisation cartographique spectaculaire du microenvironnement tumoral, après traitement et interprétation des données fournies par la plateforme. Ces données pourront être mises à disposition d'autres équipes de recherche, voire de partenaires industriels.



L'équipe Immunité et cancer de l'IRCM regroupe notamment (de gauche à droite) Henri-Alexandre Michaud, Cécile Déjou, Virginie Lafont, Jonathan Vosgien, Nathalie Bonnefoy, Laurent Gros, Yaël Glasson, Aurélie Roussey et Naoïl Abdellaoui.



Exemple de visualisation de l'occupation des cellules immunitaires dans une tumeur de cancer du sein.

Les lymphocytes T (en bleu, rose et jaune) sont retrouvés en abondance à proximité des foyers tumoraux (en rouge) et aux abords de structures vasculaires (en vert et blanc) ou lactifères (en vert). Ces informations, ajoutées aux données sur le phénotype et la fonction des cellules, permettent de reconstituer précisément leur réseau social au sein de la tumeur.