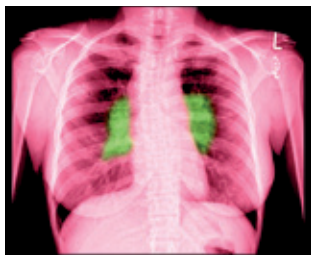


LYMPHOPÉNIE

Quand les cellules T vieillissent trop tôt



Radio de poumons atteints de sarcoïdose

Caractérisée par un profond déficit en lymphocytes T CD4+, la lymphopénie T CD4+ idiopathique (LCI) est une maladie immuno-hématologique rare probablement d'origine multifactorielle. Karl Balabanian (☛) et son équipe, dans le cadre du LabEx

Recherche sur le médicament et l'innovation thérapeutique, ont comparé les profils transcriptomiques (🔗) et immunologiques de patients LCI, de patients souffrant d'une lymphopénie secondaire à une sarcoïdose (🔗), et de sujets sains de différentes tranches d'âge. Ils ont ainsi mis en évidence un profil spécifique d'expression génique dans la LCI qui montre un vieillissement prématuré des lymphocytes T, celui-ci pouvant résulter de leur suractivation chronique liée à la surexpression d'une phosphatase, DUSP4. La modulation de l'activité de cette enzyme pourrait donc constituer une nouvelle piste thérapeutique, tant pour les patients LCI que pour les personnes âgées au système immunitaire défaillant, afin d'améliorer par exemple les stratégies vaccinales.

Transcriptomique

Étude des ARN produits lors de l'étape de transcription du génome et permettant de quantifier l'expression des gènes

Sarcoïdose

Pathologie inflammatoire systémique, de cause inconnue et relativement rare, qui affecte de nombreux organes, et notamment les poumons.

☛ **Karl Balabanian** : unité 966 Inserm - Université Paris-Sud 11, Cytokines, chimiokines et immunopathologies

📄 A. Bignon *et al. Blood*, 2 mars 2015 (en ligne)

doi : 10.1182/blood-2014-08-598565

A. F.

NANOTHÉRAPIE

Un cheval de Troie contre le cancer

Combiner nanotechnologies, ciblage moléculaire et champ magnétique pour s'introduire dans la cellule tumorale et la détruire de l'intérieur : une approche multidisciplinaire et prometteuse pour traiter les cancers.

Pour combattre le cancer, toutes les ruses sont bonnes. Deux équipes toulousaines ont ainsi uni leurs expertises pour imaginer une stratégie thérapeutique anti-cancer très prometteuse. Objectif : s'introduire dans la cellule tumorale et la forcer, sans dommages collatéraux, à se suicider. Comment ? En utilisant à la fois les effets délétères des champs magnétiques sur les tumeurs et les capacités de certaines nanomolécules à reconnaître et pénétrer les cellules cancéreuses.

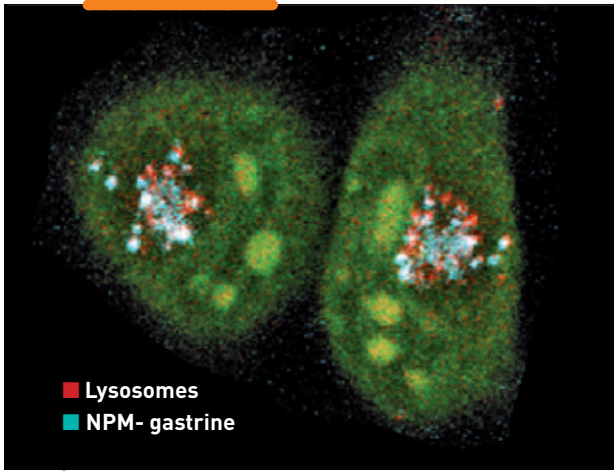
L'équipe de pharmacologues et de biologistes, dirigée par Daniel Fourmy (☛) à l'hôpital Rangueil de Toulouse, est spécialisée dans l'étude des récepteurs membranaires et la mise au point de nanothérapies ciblées des tumeurs. Un peu plus loin sur le campus hospitalo-universitaire, la seconde équipe, dirigée par Bruno Chaudret (☛), de l'Institut national des sciences appliquées (Insa) de Toulouse, constituée de physiciens, travaille depuis 10 ans sur le nanomagnétisme et ses applications biologiques. L'une d'elles, la thermo-ablation, permet de détruire les tumeurs grâce à la chaleur induite localement par un champ magnétique (hyperthermie magnétique).

☛ **Daniel Fourmy, Véronique Gigoux** : EA 4552 - Université Paul-Sabatier - Toulouse III, Réceptologie et ciblage thérapeutique en cancérologie

☛ **Bruno Chaudret, Julian Carrey** : équipe Nanomagnétisme, Laboratoire de physique et chimie des nano-objets, Insa/CNRS UMR5215 - UPS, Toulouse

📄 C. Sanchez *et al. ACS Nano*, 25 février 2014 ; 8(2) : 1350-63
doi : 10.1021/nn404954s

📄 V. Connord *et al. Small*, 23 janvier 2015 ; sous presse
doi : 10.1002/smlt.201402669



Accumulation des nanoparticules associées à la gastrine dans les lysosomes des cellules tumorales

Aujourd'hui, on sait fabriquer en laboratoire des nanoparticules capables de traverser les membranes cellulaires, de se fixer sur certaines cellules et de transporter notamment des médicaments, sans être détruites par le système immunitaire. Sachant que les cellules cancéreuses surexpriment certains récepteurs, qui peuvent donc servir de point de reconnaissance, les deux équipes ont eu l'idée de fixer un ligand - molécule capable de reconnaître un récepteur et de l'activer en s'y fixant - sur une nanoparticule magnétique pour obtenir un « cheval de Troie ». Celui-ci peut alors s'introduire spécifiquement dans les cellules cancéreuses et y déclencher une cascade d'événements biologiques, menant à leur auto-destruction.

Les nanoparticules en action

Afin de vérifier leur hypothèse, les chercheurs ont greffé sur des nanoparticules de dioxyde de fer une hormone, la gastrine, qui joue le rôle de ligand et qui reconnaît le récepteur CCK2, surexprimé à la surface des cellules cancéreuses. In vitro, ils ont démontré que ces leurres reconnaissent effectivement

© PASCAL CLERICI/E40552-RCIC

le récepteur et s'internalisent spécifiquement dans les cellules cancéreuses. Les nanoparticules vont alors s'accumuler dans les lysosomes, organites chargés de la digestion des déchets à l'intérieur de la cellule grâce à l'action de plusieurs enzymes. Sous l'effet d'un champ magnétique, les nanoparticules vont ensuite produire une hyperthermie très localisée qui détruit la tumeur de l'intérieur, dans laquelle le lysosome semble jouer un rôle essentiel mais encore inconnu. « Lors de ces premiers essais qui nous ont permis de valider notre approche, nous avons enregistré 30 % de cellules cancéreuses détruites, précise Véronique Gigoux (👩), qui coordonne le projet. Pour espérer atteindre le seuil de 80-90 %, tout en préservant la grande spécificité de la destruction qui permet de ne pas abîmer l'environnement sain, nous devons comprendre les mécanismes précis de cette mort tumorale, savoir ce qui se passe au niveau du lysosome. Surtout que si on bloque la machinerie lysosomale, il n'y a pas d'effet. »

Pour cela, les deux équipes ont imaginé un dispositif expérimental inédit : il s'agit d'un électro-aimant haute-fréquence miniaturisé, mis au point par Julian Carrey (👨) et ses étudiants à l'Insa Toulouse, qui permet d'observer en temps réel sous microscope confocal (🔍) la cascade de réactions au niveau des lysosomes. « Nous allons ainsi "voir" ce qui se passe réellement dans la cellule, notamment avant et pendant la production de radicaux libres qui perméabilisent la membrane cellulaire et entraînent une lyse (👩) de l'intérieur, explique Véronique Gigoux. Répondre aux questions "comment les nanoparticules induisent la mort des cellules cancéreuses?" et "quelle est la température au voisinage des nanoparticules, suffisante pour détruire mais n'entraînant pas d'échauffement alentours?", va nous permettre de concevoir une nouvelle génération de nanoparticules et augmenter l'efficacité de ces nanothérapies. » Des essais chez la souris sont déjà programmés courant 2015. ■ **Alexandra Foissac**

🔍 Microscope confocal

Microscope optique réalisant des images à faible profondeur de champ qui permet de réaliser des représentations tridimensionnelles, d'où son intérêt en biologie.

👩 Lyse

Destruction de la membrane d'une cellule par un agent chimique, physique ou biologique, entraînant sa mort.