

CANCER

Sur les traces du mélanome métastatique

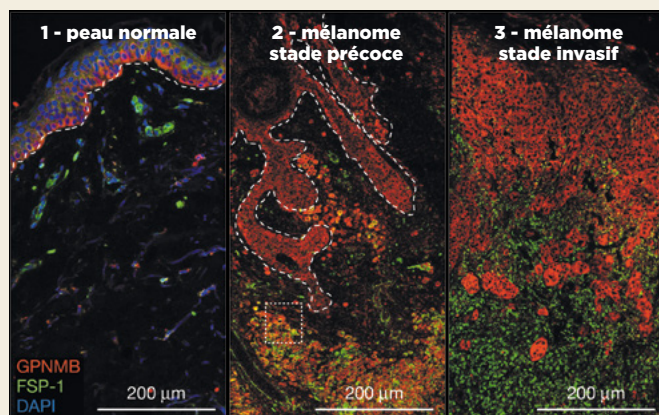


Le mélanome, qui touche les mélanocytes – des cellules de l'épiderme qui synthétisent le pigment de mélanine – est le cancer de la peau le plus agressif. Lorsqu'il évolue vers sa forme métastatique, il atteint le derme et notamment les fibroblastes, des cellules sécrétrices de collagène et de fibres élastiques, en contact avec les vaisseaux sanguins. Mais comment y parvient-il exactement ? C'est à cette question que l'équipe de Carmit Levy de l'université de Tel Aviv a répondu. En observant des échantillons de tissus humains et murins atteints de mélanome à différents stades, les chercheurs ont découvert que les méla-

nocytes tumoraux détournent l'usage de leurs vésicules. Alors que d'ordinaire ces dernières distribuent la mélanine à travers tout l'épiderme, en cas de mélanome, elles servent à envoyer, en éclaircur, un micro-ARN – miARN211 – vers les fibroblastes. Cette courte séquence d'ARN non codante, capable de contrôler l'expression de certains gènes, entraîne alors une cascade de réactions propices à la prolifération du mélanome dans le derme.

🔴 **ARN.** Molécule issue de la transcription d'un gène et qui permet la synthèse d'une protéine.

📄 C. Levy et al. *Nature Cell Biology*, septembre 2016 ; 18 (9) : 1006-17



© Nature Cell Biology-2016

👉 Les vésicules (en rouge) des mélanocytes tumoraux se multiplient et envahissent le derme (sous la ligne en pointillé) pour délivrer leur micro-ARN aux fibroblastes (en vert).



LE POINT AVEC



© Inserm/Perinick-Delapierre

Caroline Robert

médecin dermatologue
Inserm/Gustave-Roussy

Science&Santé : Pourquoi le mélanome métastatique est-il le cancer de la peau le plus grave ?

Caroline Robert : Car c'est celui qui donne le plus fréquemment des métastases. Au départ, elles se développent le plus souvent dans les ganglions lymphatiques, puis peuvent toucher tous les organes. En grossissant et en se multipliant rapidement, les métastases

peuvent entraîner le décès des patients en seulement quelques mois. Heureusement, le pronostic s'est considérablement amélioré au cours des 5 dernières années, car les traitements sont aujourd'hui beaucoup plus efficaces, même si le mélanome métastatique reste une maladie très grave.

S&S : Quels sont les traitements pour lutter contre le mélanome métastatique à un stade avancé ? Et les enjeux de la recherche ?

C. R. : Les traitements les plus efficaces sont les immunothérapies qui bloquent les freins de l'immunité. Des anticorps monoclonaux sont notamment utilisés pour stimuler le système immunitaire afin qu'il rejette des cellules cancéreuses. Cependant, ils sont toxiques et peuvent déclencher des effets secondaires auto-immuns (colites, hépatites). Les thérapies ciblées, des molécules qui ciblent spécifiquement une protéine ou un mécanisme en cause dans la tumeur, sont également très efficaces. Les enjeux de la recherche visent aujourd'hui à combiner ces deux stratégies de manière optimale, de façon simultanée ou séquentielle.

S&S : En quoi l'étude israélienne est-elle innovante ?

C. R. : Nous savions que les cellules tumo-

rales communiquaient entre elles et que ces communications étaient importantes pour les mécanismes qui conduisent au cancer. Ici, les auteurs démontrent, de manière inédite, une communication à double sens, en caractérisant bien le mécanisme sous-jacent. C'est le mélanocyte tumoral qui envoie un signal, via un micro-ARN contenu dans une vésicule, aux fibroblastes du derme sous-jacent, les transformant en fibroblastes cancérogènes ou *Cancer-Associated-Fibroblasts* (CAF). Ces cellules, à leur tour, vont envoyer des signaux aux mélanocytes leur permettant de migrer et de devenir invasifs.

S&S : Quelles sont les perspectives thérapeutiques de cette découverte ?

C. R. : Elles sont prometteuses : nous pourrions imaginer pouvoir bloquer la progression tumorale à un stade très précoce si nous arrivions à interrompre ce dialogue intercellulaire nécessaire à l'invasion et la prolifération des cellules tumorales dans le derme. Mais d'autres études sont nécessaires pour y parvenir.

Julie Paysant

🔴 **Anticorps monoclonaux.** Anticorps fabriqués en laboratoire et qui reconnaissent une seule et même partie d'un antigène.

Caroline Robert : unité 981 Inserm/Gustave-Roussy – Université Paris-Sud 11, Identification de nouvelles cibles thérapeutiques en cancérologie