

COMMUNIQUE DE PRESSE le 18 mai 2020 – Clermont-Ferrand Pour diffusion immédiate

Comment une tumeur bénigne devient-elle cancéreuse ?

Alors que l'évolution du cancer vers ses phases les plus agressives est bien étudiée, les mécanismes permettant à une tumeur bénigne de devenir maligne restent mal connus. Des chercheurs du laboratoire Génétique, reproduction et développement (GRéD, UCA – CNRS - INSERM) de Clermont-Ferrand, ont développé un nouveau modèle d'étude chez la Drosophile, de petites mouches de quelques millimètres. Leurs travaux ont permis de mettre en évidence le rôle primordial des facteurs de croissance, c'est-à-dire de substances qui favorisent la multiplication des cellules, dans la transformation de la tumeur. Ces résultats sont publiés dans la revue *Nature Communications*.

De bénignes à cancéreuses : la première étape de transformation des tumeurs peu étudiée

Avec 9 millions de victimes et 18 millions de nouveaux cas par an au niveau mondial, le cancer est également la première cause de décès prématuré en France. Cette maladie peut toucher tout type de cellule, et regroupe donc des réalités très diverses. Néanmoins, un schéma général de genèse et d'évolution de cette pathologie peut être dégagé : apparition d'une tumeur bénigne (non cancéreuse), évolution vers une tumeur maligne (cancéreuse), évolution de cette tumeur maligne vers une forme plus agressive, formation de métastases.

L'évolution d'une tumeur maligne vers ses formes agressives et métastatiques est souvent bien décrite car elle correspond aux phases de prise en charge médicale, et de nombreux modèles *in vivo* et *ex vivo* permettent de reproduire et d'étudier cette évolution en laboratoire. Ainsi, de nombreuses mutations génétiques ont pu être associées à divers cancers, et l'accumulation de défauts génétiques est une caractéristique classique des tumeurs malignes les plus agressives. Comment une tumeur bénigne, comportant normalement peu de mutations, devient maligne, est en revanche mal connu. D'une part, cette étape précoce arrive souvent avant la détection de la tumeur par les médecins, et d'autre part, cette étape discrète a, jusqu'à présent, été peu mise en évidence en laboratoire.

Un nouveau modèle d'étude, « transposable » chez l'homme

Une équipe de chercheurs du laboratoire GRéD (Génétique, reproduction et développement, UCA – CNRS – INSERM) a développé un nouveau modèle dédié à l'étude des mécanismes permettant à une tumeur bénigne d'évoluer vers une tumeur maligne. La « glande accessoire » de la drosophile joue un rôle comparable à la prostate chez l'homme. Cette glande est composée de cellules épithéliales et de cellules musculaires strictement séparées par une matrice fibreuse appelée lame basale. Dans la prostate, une cellule épithéliale devient cancéreuse quand elle acquiert la capacité de traverser la lame basale pour aller envahir le compartiment cellulaire adjacent. On parlera donc d'un phénomène d'extrusion basale. Le modèle développé permet de reproduire, de quantifier cette invasion et d'en analyser les mécanismes support au niveau de la glande accessoire.

Le rôle primordial des facteurs de croissance dans la transition en tumeur cancéreuse

Ainsi, les chercheurs ont démontré que certaines mutations génétiques uniques peuvent effectivement provoquer l'évolution d'une tumeur bénigne vers une tumeur maligne. Une mutation initiale induit la production par la cellule tumorale de deux facteurs de croissance, qui à leur tour stimulent la cellule tumorale, créant ainsi une boucle d'activation. L'emballement consécutif des deux phénomènes permet alors à la tumeur de réaliser l'invasion.

De tels mécanismes fondamentaux sont très conservés entre espèces et les données provenant de patients atteints de cancer de la prostate indiquent qu'il existerait un mécanisme similaire chez l'Homme.

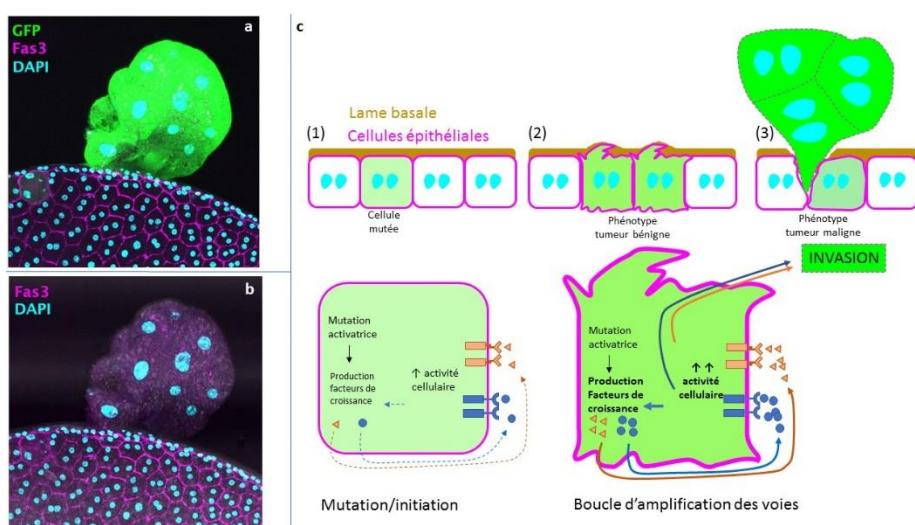


Figure : l'expression des facteurs de croissance induit l'invasion tumorale dans la glande accessoire de la drosophile.

a et b) Les cellules épithéliales de la glande accessoire (marquées par la protéine d'adhésion cellulaire fascioline 3, Fas3) sont attachées entre elles pour constituer un tissu plan, l'épithélium. Ces cellules possèdent deux noyaux (marquées par une molécule fluorescente bleue, le DAPI). L'expression d'un gène muté, concomitante à celle de la protéine fluorescente verte GFP (panneau a), induit la formation de tumeurs extraglandulaires. Leurs cellules sont hypertrophiques, et perdent l'expression du marqueur épithélial Fas3 (voir panneau b). c) Mécanisme moléculaire permettant l'invasion : (1) la mutation initiale induit une faible expression des facteurs de croissance, qui sont sécrétés par la cellule mutée, se fixent à la surface de cette même cellule via leurs récepteurs, et induisent une stimulation de la cellule. Or, un des effets de cette stimulation est la production de facteurs de croissance. (2) Une boucle d'activation est ainsi enclenchée. (3) L'emballement consécutif des deux voies de signalisation promeut l'invasion.

Source

Cette étude a fait l'objet d'une publication dans la revue Nature Communications : Rambur, A., Lours-Calet, C., Beaudoin, C. et al. Sequential Ras/MAPK and PI3K/AKT/mTOR pathways recruitment drives basal extrusion in the prostate-like gland of Drosophila. Nat Commun 11, 2300 (2020).
<https://doi.org/10.1038/s41467-020-16123-w>

En savoir plus :

GReD: <https://www.gred-clermont.fr/>

Contacts

Chercheur GReD

Cyrille de JOUSSINEAU
Maître de Conférences
Laboratoire GReD
cyrille.de_joussineau@uca.fr
04 73 40 53 38

Presse

Camille ARNAUD
Chargée de communication scientifique
Université Clermont Auvergne
communication-scientifique@uca.fr