

Hors-Série 99 : Cancer

L'immortalité n'est pas éternelle

L'identification de deux enzymes impliquées dans la protection des chromosomes à chaque division cellulaire offre une piste inédite pour briser l'immortalité des cellules cancéreuses.

Le Hors-Série n° 99: «Cancer. L'arsenal des nouvelles thérapies» listait l'ensemble des propriétés des cellules tumorales. L'une d'elles est l'immortalité, et elle pourrait bien vaciller grâce à la découverte de Joachim Lingner et Wareed Ahmed, de l'École polytechnique fédérale de Lausanne, en Suisse. La clé de cette immortalité réside dans les télomères. De quoi s'agit-il?

À chacune de ses extrémités, les chromosomes sont dotés de longues séquences d'ADN répétitives: les télomères. À chaque division cellulaire, ils raccourcissent jusqu'à disparaître. L'inflammation et le stress oxydatif (l'agression des constituants de la cellule par des composés réactifs oxygénés) favorisent aussi cet effet. En fin de compte, les chromosomes deviennent vulnérables, ce qui entraîne la sénescence des cellules. Ainsi, les télomères constituent une sorte de compte à rebours de la cellule. Des télomères courts sont associés à des risques de maladies cardiovasculaires, au vieillissement...

Toutefois, ce phénomène n'est pas inéluctable. De fait, il est contré par une enzyme, la télomérase, qui naturellement allonge les télomères. Mais la télomérase n'est active

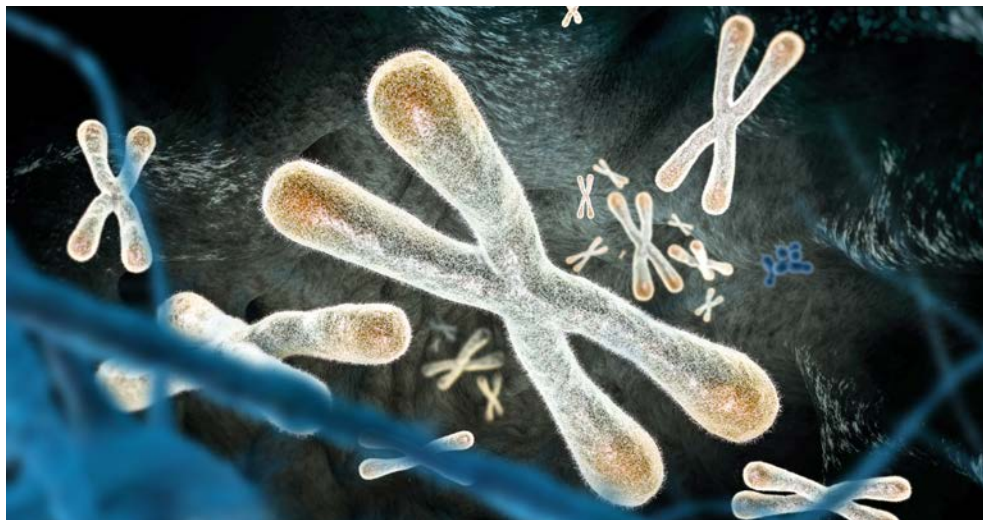
que dans les cellules souches, les cellules germinales, les follicules pileux, et dans 90 % des cellules tumorales.

Les biologistes ont identifié deux enzymes, la peroxirédoxine 1 (PRDX1) et la 7,8-dihydro-8-oxoguanine triphosphatase (MTH1), qui ensemble protègent les télomères des ravages du stress oxydatif. Pourraient-elles aider à lutter contre l'immortalité des cellules tumorales? C'est bien le cas, l'inhibition de ces deux enzymes dans des cellules cancéreuses déclenche le raccourcissement des télomères et même leur disparition. Les cellules redeviennent mortelles, car la cible de la télomérase, dépourvue de la protection de PRDX1 et de MTH1, est endommagée par les composés réactifs oxygénés.

Ainsi, plutôt que de viser la télomérase, une piste très étudiée aujourd'hui en cancérologie, mais aux résultats encore décevants, le blocage de PRDX1 et de MTH1 ciblerait son substrat, c'est-à-dire l'extrémité du chromosome, pour qu'elle ne puisse pas l'allonger. L'immortalité des cellules cancéreuses est peut-être sur le point de... mourir. ■

W. AHMED ET J. LINGNER, *GENES & DEVELOPMENT*, PRÉPUBLICATION EN LIGNE, 2018

Aux extrémités des chromosomes, les télomères influent sur la longévité des cellules. Sans cesse réparés dans les cellules cancéreuses, ils leur confèrent l'immortalité. Est-ce réversible?



De la petite monnaie

Au IV^e siècle avant notre ère, le Macédonien Alexandre le Grand s'est rendu maître de l'Empire perse des Achéménides. Le Hors-Série n° 96: «Alexandre le Grand. Quand l'archéologie bouscule le mythe» rendait compte de cette épopée. Près du mont du Temple, à Jérusalem, des archéologues ont récemment mis au jour trois pièces juives datant de cette époque. Très petites, (7 millimètres de diamètre), en argent, elles sont frappées d'un hibou et de l'inscription, en hébreu ancien, «yhd». Ces lettres renvoient à Yehoud, le nom d'une province semi-autonome de l'Empire perse. Elle perdit son indépendance à l'arrivée d'Alexandre le Grand.

[HTTP://BIT.LY/ALG-YHD](http://bit.ly/alg-yhd)

Le spectre du réseau de neurones

Les réseaux de neurones sont au cœur de l'apprentissage profond, clé de voûte de l'intelligence artificielle décrite dans le Hors-Série n° 98: «Big Data. Vers une révolution de l'intelligence?». John Peurifoy, de l'institut de technologie du Massachusetts, aux États-Unis, et ses collègues proposent d'en utiliser un pour modéliser le spectre de diffusion de la lumière par des nanoparticules de diverses tailles (un phénomène qui obéit aux lois de Maxwell). Selon leurs calculs, peu de données seraient nécessaires pour obtenir une bonne approximation, meilleure que celle obtenue par des simulations conventionnelles. De plus, le réseau pourrait fonctionner «à l'envers»: quand on lui fournit un spectre de diffusion quelconque, il renseigne sur la meilleure géométrie des nanoparticules pouvant conduire à ce résultat.

J. PEURIFOY ET AL., *SCIENCE ADVANCES*, VOL. 4(6), EAAR4206, 2018

La matière noire a refroidi l'ambiance

L'Univers, dont le *Hors-Série* n° 97: «Et si le Big Bang n'avait pas existé?» racontait les débuts, recèle encore bien des mystères. Ainsi en est-il de la matière noire, une hypothétique substance dont seul l'effet gravitationnel se fait sentir sur la matière ordinaire, dite baryonique. C'est important, car la première est cinq fois plus abondante que la seconde! De nombreuses expériences traquent cette matière noire, mais sans succès. On ne fait que contraindre les propriétés dont elle serait dotée. Récemment, Julian Muñoz et Abraham Loeb, de l'université Harvard, aux États-Unis, ont proposé qu'elle puisse être très légèrement chargée électriquement. Comment en sont-ils arrivés à cette hypothèse?

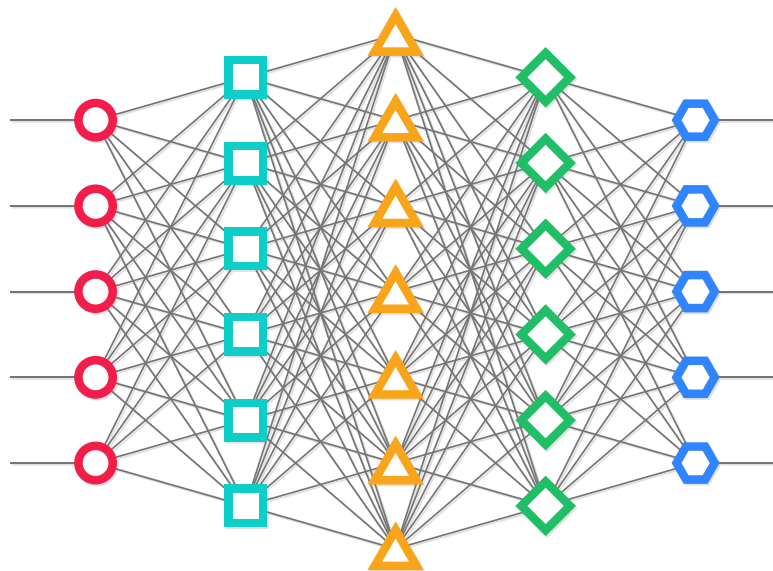
Ils ont exploité un résultat récent de l'expérience *Edges* (installée à l'observatoire Murchison, en Australie) dédié à l'étude de l'hydrogène: ce gaz et l'ensemble de l'Univers étaient, 180 000 millions d'années après le Big Bang, beaucoup plus froid qu'attendu. C'est à cette époque, dite de réionisation, que les premières étoiles ont commencé à briller. Les astrophysiciens expliquent cet écart par une interaction de la matière ordinaire avec une petite quantité de matière noire très peu chargée.

Plus précisément, les résultats d'*Edges* s'expliquent quand on suppose que moins de 1% de la matière noire portait une charge 1 million de fois inférieure à celle de l'électron. L'idée d'une matière noire chargée n'est pas récente: elle a déjà été formulée au début des années 1990, notamment par Sheldon Glashow, Prix Nobel de physique en 1979. Cette fois, elle vient en soutien d'une observation. Cependant, celle-ci reste encore à affiner. En fin de compte, le «portrait-robot» de la matière noire reste encore flou. ■

J. MUÑOZ ET A. LOEB, *NATURE*, VOL. 557, PP. 684-686, 2018

Plus fort qu'un dermatologue

Une intelligence artificielle entraînée par apprentissage profond détecte plus efficacement les mélanomes que des dermatologues aguerris.



Un réseau de neurones nourri au Big Data surpasse parfois en expertise les meilleurs spécialistes.

Les prouesses du *deep learning* (l'apprentissage profond) étaient détaillées dans le *Hors-Série* n° 98: «Big Data. Vers une révolution de l'intelligence?». La technique consiste à entraîner une machine, un réseau de neurones artificiels dont l'architecture est inspirée de celle du cerveau humain, avec un nombre considérable de données (du *big data*) pour qu'elle développe une expertise dans un domaine précis. C'est ainsi qu'un programme peut devenir imbattable au jeu de go, vous répondre lorsque vous interrogez votre smartphone, classer des galaxies, reconnaître des visages... Holger Hännssle, de l'université de Heidelberg, en Allemagne, a ajouté une nouvelle corde à l'arc de l'intelligence artificielle: le diagnostic des mélanomes, l'un des plus fréquents cancers de la peau.

D'ordinaire, ces lésions sont repérées et identifiées par des dermatologues dont l'œil a été exercé pendant de longues années. Cette fois, un algorithme, Inception V4 de Google, a été «nourri» avec plus de 100 000 images annotées de lésions de la peau et de grains de beauté. Son efficacité a ensuite été comparée à celle de 58 dermatologues internationaux. Résultat? Sur 100 cas jugés difficiles à diagnostiquer (avec la seule vue), la machine a fait mieux que l'humain: 95% contre 89%. Qui plus est, Holger Hännssle précise que l'algorithme a «fait moins d'erreurs de diagnostic consistant à voir des mélanomes dans des grains de beauté bénins». En d'autres termes, il y a moins de faux positifs, et donc moins de traitements inutiles.

Toutefois, l'intelligence artificielle est encore loin de remplacer complètement les médecins. Elle est d'ores et déjà un outil voire un allié précieux pour poser un bon diagnostic, surtout lorsqu'il s'agit de détection précoce. ■

H. HÄNSSLE, *ANNALS OF ONCOLOGY*, PRÉPUBLICATION EN LIGNE, 2018