

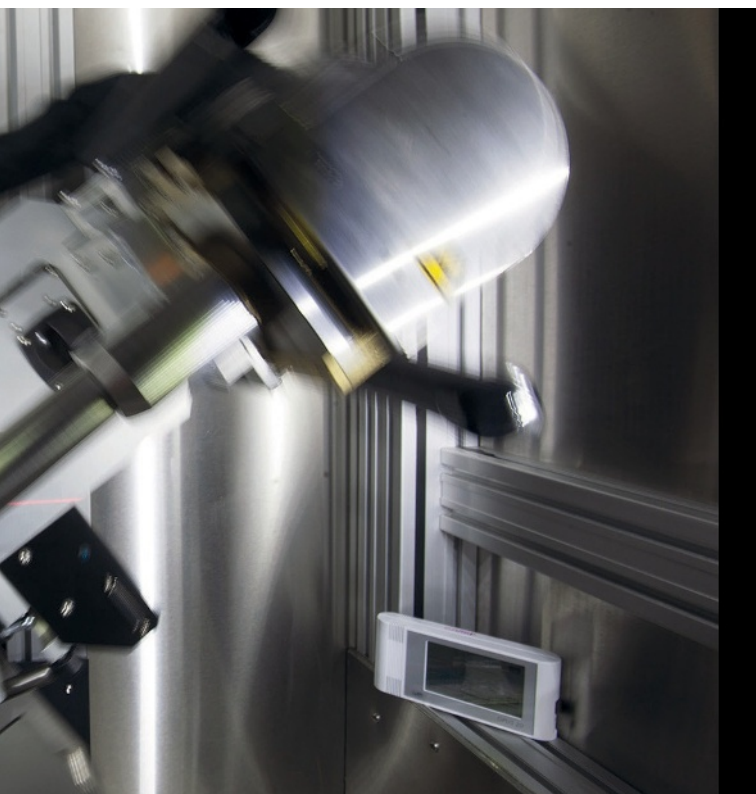
formation des lésions et à la fibrose? Quelles cellules sont impliquées dans l'apparition et la progression des lésions?

Les expériences et les analyses histologiques conduites par Jérémie Lavigne et Frédéric Soysouvanh répondent à la deuxième question: ils démontrent que trois types de cellules contribuent à ces processus: des cellules épithéliales –cellules du tissu qui protège les alvéoles pulmonaires– des cellules endothéliales vasculaires, celles qui tapissent l'intérieur des vaisseaux sanguins, et des macrophages, les cellules du système immunitaire.

SENESCENCE CELLULAIRE

Mais par quels mécanismes y participent-elles? Depuis quelques années, les scientifiques s'intéressent à l'un d'entre eux: la sénescence, cet état de vieillissement de la cellule, caractérisé par l'arrêt complet et irréversible de la division cellulaire. C'est un puissant mécanisme suppresseur de tumeurs, mais sa persistance peut devenir délétère pour les tissus environnants. Car, bien que les tissus ne se régénèrent plus, les cellules sénescents peuvent provoquer la sécrétion de facteurs pro-inflammatoires et des réactions immunitaires qui pourraient contribuer à l'apparition tardive de lésions. La présence de sénescence avait déjà été observée au sein de lésions induites par irradiation sur des tissus sains, mais sans que l'on puisse établir qu'elle était à l'origine de la fibrose.

Pour explorer cette hypothèse, Frédéric Soysouvanh s'est intéressé plus particulièrement au rôle de la sénescence induite par le rayonnement sur les trois types de cellules qu'ils ont identifiées. Il a pour cela étudié des souris transgéniques qui permettent de



qui permet de réaliser des images de la souris avec une résolution de 200 µm et de cibler une structure anatomique particulière de l'animal avec une précision de 0,2 mm. Le traitement est planifié en temps réel en fonction de ces images grâce à un logiciel de planification de traitement intégré à l'appareil: l'instrument peut irradier l'endroit ciblé dans un volume de taille variable allant de 0,5 mm de diamètre (collimateur circulaire) à 10 mm x 10 mm² (collimateur à champ carré).

IMPACT SUR LA TUMEUR

Parallèlement à l'étude des effets de la radiothérapie stéréotaxique sur les tissus sains du poumon de la souris, l'IRSN étudie, grâce à l'approche préclinique développée chez la souris, l'impact sur les cellules tumorales pour augmenter l'efficacité de ce traitement. Avec l'équipe du Pr Éric Deutsch, radiothérapeute à Gustave Roussy, et celle d'Alexandre Boissonnas, immunologiste au Centre d'immunologie de la Pitié-Salpêtrière, il participe à un projet financé par l'INCa, focalisé sur le rôle de certaines cellules immunitaires (dont les macrophages) dans la réponse de la tumeur au traitement. Avec l'idée d'utiliser, le cas échéant, les stratégies de ciblage du système immunitaire contre les cellules tumorales.

détecter par bioluminescence les cellules sénescents. Il a utilisé le modèle développé au sein du laboratoire sur la plateforme SARRP pour les soumettre à une irradiation stéréotaxique provoquant des lésions. Résultat, qu'il s'agisse d'une dose unique de 90 Gy ou d'une dose fractionnée en 5 fois 20 Gy, l'imagerie en bioluminescence révèle bien la présence de cellules sénescents dans le volume pulmonaire irradié de 3 x 3 mm² et autour de la lésion. Par des analyses histologiques l'équipe a montré que la sénescence des trois types de cellules –épithéliales, endothéliales et macrophages– persiste jusqu'à 21 mois après l'irradiation. Mieux encore, ces analyses montrent que la quantité de cellules sénescents augmente à mesure que la fibrose s'installe, suggérant un lien.

Ces avancées prometteuses, ainsi que d'autres résultats sur le système immunitaire obtenus par l'équipe, poussent le laboratoire à focaliser ses recherches sur le rôle particulier des macrophages. Plusieurs études précliniques ont décrit l'importance de ces cellules à la fois dans la réponse de la tumeur et dans celle des tissus sains qui suit une radiothérapie conventionnelle mais très peu de données sont disponibles après radiothérapie stéréotaxique. Ces premiers résultats indiquent donc que ces cellules immunitaires sont une piste de recherche intéressante et une cible potentielle pour de futures stratégies de limitation des effets secondaires des radiothérapies. Et plus globalement pour optimiser l'effet du traitement sur la tumeur (voir encadré « Impact sur la tumeur »). Toutes ces données acquises sur la souris ne sont évidemment pas directement transposables à l'homme. Mais ce sont des connaissances indispensables pour poser les jalons de ces stratégies thérapeutiques futures qui visent à la fois à limiter les lésions aux tissus sains et à augmenter l'efficacité anticancéreuse de la radiothérapie. ■

NOTES

- > La fibrose pulmonaire radio-induite est une accumulation excessive de matrice extracellulaire, notamment des collagènes qui envahissent la zone irradiée et impactent la capacité respiratoire.

RÉFÉRENCES

- > <https://www.irsn.fr/FR/Larecherche/outils-scientifiques/installations-moyens-experimentaux/irradiateur-SARRP/Pages/irradiateur-SARRP.aspx>
- > Lung stereotactic arc therapy in mice: Development of radiation pneumopathy and influence of HIF-1α endothelial deletion. Lavigne J. et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys, vol 104, p 279-290, 2019
- > Stereotactic Lung Irradiation in Mice Promotes Long-Term Senescence and Lung Injury, Int Radiat Oncol Biol Phys, Soysouvanh F. et al. Vol. 106, p. 1017-1027, 2020
- > Preclinical Model of Stereotactic Ablative Lung Irradiation Using Arc Delivery in the Mouse: Effect of Beam Size Changes and Dose Effect at Constant Collimation, Bertho A. et al., Int J Radiation Oncol Biol Phys, Vol. 107, pp. 548-562, 2020

L'étonnant succès évolutif des chênes

Andrew Hipp, Paul Manos et Jeannine Cavender-Bares

Les quelque 435 espèces de chênes dominent dans les forêts de tout l'hémisphère Nord. Comment ces arbres se sont-ils imposés et diversifiés à ce point ? Plusieurs équipes de recherche tentent de le comprendre en reconstituant l'histoire de leurs migrations – une épopée de près de 60 millions d'années.





En Caroline du Sud, sur l'île de Johns, *Angel Oak* est un vénérable chêne âgé de 400 à 500 ans, de l'espèce *Quercus virginiana* (appelée aux États-Unis *southern live oak*).

L'ESSENTIEL

> Les chênes forment un groupe d'espèces ligneuses très diversifiées, largement répandues dans l'hémisphère Nord, et d'importance écologique majeure.

> Les progrès récents de la génomique ont permis de reconstituer leur histoire évolutive et celle de leur diffusion.

> Ces recherches peuvent nous aider à gérer les forêts de chênes afin d'assurer leur maintien face au réchauffement climatique.

LES AUTEURS



ANDREW HIPPI
responsable
de l'herbier
au Morton
Arboretum à Lisle,
aux États-Unis



PAUL MANOS
professeur
au département
de biologie de
l'université Duke,
aux États-Unis



**JEANNINE
CAVENDER-BARES**
professeuse à la faculté
de sciences biologiques
de l'université du
Minnesota, aux États-Unis

P our ceux qui connaissent les forêts nord-américaines, imaginez qu'on vous y dépose il y a 56 millions d'années. Vous n'auriez pas reconnu le paysage, quel que soit l'endroit où vous auriez été téléporté. À l'époque, à l'aube de l'Éocène, la Terre était plus chaude et plus humide qu'aujourd'hui. Une mer venait tout juste de se refermer au milieu des Grandes Plaines, cette zone aujourd'hui semi-aride qui traverse toute l'Amérique du Nord au centre du continent, du Canada (province du Saskatchewan) jusqu'au Texas au sud. Quant à la grande chaîne des montagnes Rocheuses, qui s'étend sur tout l'ouest du continent du nord au sud, elle n'avait pas encore atteint sa hauteur actuelle.

Les communautés végétales et animales étaient radicalement différentes. Dans le Haut-Arctique canadien (à l'extrême nord du continent américain), au lieu de la toundra actuelle au maigre couvert végétal, s'épanouissait une flore riche et variée grâce au maintien de températures positives toute l'année ; l'île d'Ellesmere, à l'extrême nord du Canada, en face de la côte nord-ouest du Groenland, abritait des alligators et des tortues géantes.

À quoi ressemblaient les forêts à cette époque ? À une forêt tropicale humide appréciée des primates dans ce qui est le sud-est actuel des États-Unis, alors que des forêts de feuillus recouvraient le nord-est : certaines espèces à feuillage caduc (qui tombe) telles que des ginkgos, des viornes, des bouleaux ou des ormes, d'autres aux larges feuilles persistantes. Les arbres à feuillage caduc, qui couvrent aujourd'hui 11 % des forêts allant du Mexique à l'Amérique du Nord, étaient encore peu nombreux. Mais ces paysages allaient radicalement changer avec la propagation et l'extraordinaire diversification d'un groupe d'espèces ligneuses d'importance écologique et économique majeure : les chênes.

Au cours de ces 56 millions d'années, les chênes, qui appartiennent tous au genre *Quercus*, sont passés d'une population unique,

indifférenciée, aux quelque 435 espèces que l'on trouve aujourd'hui dans l'hémisphère Nord sur les cinq continents, du Canada à la Colombie, de la Norvège à Bornéo. Ce sont des espèces clés des écosystèmes de cet hémisphère. Elles hébergent une grande biodiversité, des champignons aux guêpes, en passant par les oiseaux et les mammifères. Comme toutes les plantes, elles contribuent à rendre notre air respirable en séquestrant le dioxyde de carbone et en absorbant les polluants atmosphériques. Au cours des siècles, les sociétés humaines se sont nourries de leurs glands, ont utilisé leur bois pour construire habitations, meubles et bateaux. Les chênes figurent même en bonne place dans de nombreux mythes et légendes.

Quercus est le genre ligneux dominant des forêts de l'hémisphère Nord, du continent nord-américain tout comme de l'Amérique centrale, de l'Europe et de l'Asie. L'Amérique héberge environ 60 % des nombreuses espèces actuelles de chênes. En Amérique du Nord et au Mexique, cela représente aujourd'hui plus de biomasse forestière que toutes les autres plantes ligneuses.

Comment en est-on arrivé là ? Remonter la longue histoire de l'évolution des chênes permet d'appréhender nos forêts actuelles, leur biodiversité et leurs réseaux trophiques. Pendant des décennies, il était impossible de la reconstituer. Les scientifiques ne pouvaient que spéculer, car les restes fossiles étaient lacunaires et les techniques biomoléculaires, qui permettent de déduire des événements de l'évolution des organismes vivants à partir de leur ADN, n'étaient pas assez performantes.

Les progrès récents dans le séquençage et l'analyse du génome nous ont permis, avec l'aide d'autres chercheurs, de reconstituer une image détaillée de l'origine, de la diversification et de la diffusion des chênes. Comme nous allons le voir, il s'agit d'une remarquable réussite évolutive. Les résultats de ces recherches devraient également nous aider à prévoir comment ces arbres essentiels réagiront au changement climatique et à élaborer des plans de gestion pour assurer leur survie.