

BIOLOGIE CELLULAIRE

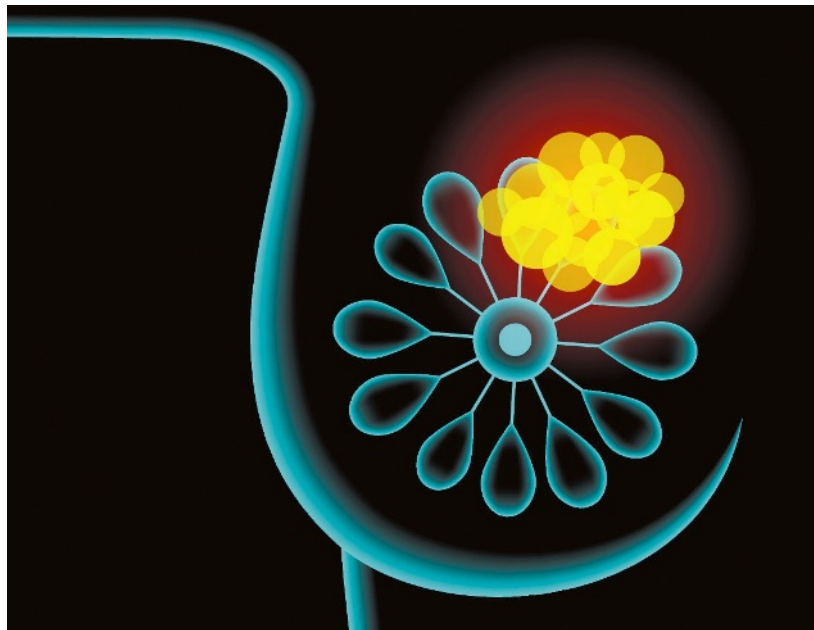
DE LA RUPTURE DES NOYAUX CELLULAIRES AUX MÉTASTASES

Quand les noyaux de cellules tumorales se rompent, des réactions en cascade favorisent l'apparition de métastases.

Loin de la robustesse des coffres-forts, l'enveloppe des noyaux cellulaires, qui protègent l'information génétique stockée sous forme d'ADN et permettent sa bonne expression, est en fait une barrière fragile. Matthieu Piel, de l'institut Curie, et ses collègues viennent de montrer que des ruptures de cette enveloppe nucléaire pourraient accélérer le développement tumoral, en favorisant la dissémination des cellules cancéreuses. «Les ruptures des noyaux sont des événements fréquents, qui se produisent quand les cellules sont comprimées et déformées, en cas de migration ou de prolifération. Des mécanismes de réparation se mettent en place et cela est essentiel, car la rupture du noyau est délétère pour les cellules normales. Au contraire, dans des cellules tumorales, les ruptures nucléaires pourraient amplifier le développement de la tumeur», pointe le chercheur.

L'équipe a observé dans des carcinomes canaux (un type de cancer du sein localisé au départ dans les canaux lactiques), mais aussi dans des tumeurs du côlon, un nombre plus important de ruptures du noyau dans les cellules les plus mobiles, situées en périphérie de la tumeur, où les contraintes mécaniques sont les plus fortes. Ces ruptures sont associées à des détériorations de l'ADN. Pour comprendre comment ces constatations sont reliées, Matthieu Piel et ses collègues ont utilisé des dispositifs 2D qui permettent de soumettre des couches uniques de cellules à des contraintes, ce qui facilite l'observation des phénomènes qui en découlent.

La rupture d'un noyau met en contact son contenu avec des éléments présents dans le cytoplasme, la partie de la cellule qui entoure le noyau. Or on sait que quand la présence d'ADN est détectée dans le cytoplasme, comme lors de la rupture du noyau mais aussi lors d'une infection virale, plusieurs mécanismes se mettent en place. En présence d'ADN dans le cytoplasme, une protéine notée cGAS active la production de cytokines, qui jouent un rôle majeur dans l'élimination des agents pathogènes. Certaines enzymes, des nucléases, participent aussi à l'élimination de cet ADN mal localisé. Il en est ainsi de TREX1, dont l'activité régule celle de cGAS.



Dans certaines tumeurs malignes du sein, notamment, la rupture des noyaux des cellules n'est pas correctement gérée par la machinerie cellulaire. Ce phénomène favoriserait le développement de métastases.

Les chercheurs ont observé que dans des cellules normales, la rupture des enveloppes nucléaires et la dégradation de l'ADN par TREX1 engagent les cellules sur la voie de la sénescence et de la mort cellulaire. Dans les cellules tumorales, cependant, cette cascade d'événements active des enzymes de dégradation du collagène qui entoure la tumeur. Les cellules peuvent alors migrer plus facilement, ce qui risque de conduire à l'apparition de métastases.

Afin de tester ce modèle *in vivo*, les chercheurs ont greffé sur des souris des cellules tumorales humaines. En inactivant TREX1 dans ces cellules, ils ont constaté que les tumeurs ne se développent pas jusqu'au stade invasif. Le développement de molécules capables de bloquer TREX1 s'avère prometteur à double titre : ces molécules bloqueraient le processus de métastase tout en jouant sur le tableau de l'immunothérapie, puisque, en inhibant TREX1, elles stimulent le système immunitaire *via* cGAS. ■

Noëlle Guillon

G. Pedreira de Freitas Nader *et al.*, *Cell*, vol. 184, pp. 5230-5246, 2021

UNE EXOPLANÈTE LOINTAINE

Les techniques utilisées pour traquer les exoplanètes ne sont efficaces qu'au sein de la Voie lactée. Comment observer des planètes plus lointaines? Rosanne Di Stefano, du centre d'astrophysique Harvard-Smithsonian, aux États-Unis, et ses collègues ont adapté la méthode du transit, fondée sur le passage de la planète devant son étoile hôte et l'occultation partielle qui en résulte. Ils ont analysé les émissions X de systèmes binaires composés d'une étoile normale et d'un corps compact (trou noir ou étoile à neutrons). La zone émettrice de rayons X étant limitée au disque de gaz chauffé autour du corps compact, l'exoplanète bloquerait une part importante de ce signal. Les astrophysiciens auraient ainsi repéré un transit dans la galaxie M51, distante de 28 millions d'années-lumière. ■

S. B.

R. Di Stefano et al., *Nature Astronomy*, en ligne le 25 octobre 2021

CHIMIE

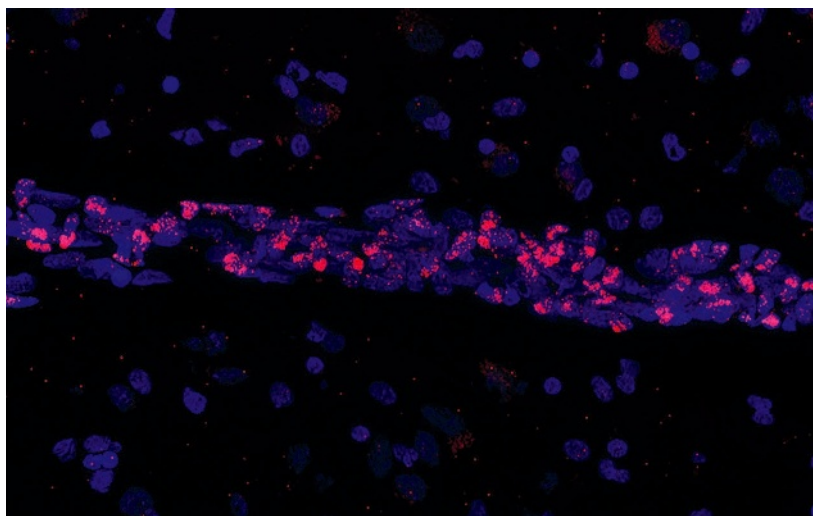
LA COLLE RAPIDE DES MOULES

Les moules se fixent fortement aux rochers grâce à une biocolle. Cette substance qui résiste à l'eau de mer et aux contraintes mécaniques de la houle pourrait inspirer la conception de nouveaux adhésifs ou matériaux. Une équipe canado-allemande, menée par Tobias Priemel, de l'université McGill, à Montréal, vient d'éclaircir le mécanisme de sa formation. Les chercheurs ont montré que des protéines adhésives et des ions métalliques (fer et vanadium) sont sécrétés indépendamment et circulent dans un réseau de microvaisseaux. Les composés ne se rencontrent qu'au dernier moment et ne réagissent qu'à proximité immédiate de l'eau de mer, à la sortie des microvaisseaux, quand le pH passe de 2 à 8. Les protéines se lient alors entre elles par l'intermédiaire des ions fer et vanadium pour former un réseau très robuste. Le processus est rapide et efficace, et le bivalve adhère à son support en quelques minutes. ■

Martin Tiano

T. Priemel et al., *Science*, vol. 374, pp. 206-211, 2021

LES VAISSEAUX FANTÔMES DU CERVEAU



Dans un cerveau humain dont tous les noyaux cellulaires sont révélés par fluorescence (en violet), on distingue un vaisseau sanguin (au centre) dans lequel les cellules endothéliales vasculaires produisent des virus SARS-CoV-2 (en rose).

Peu après l'apparition du virus du Covid-19, le SARS-CoV-2, des questions sur ses potentiels effets sur le cerveau et la circulation sanguine se sont posées. Markus Schwanninger, de l'université de Lübeck, en Allemagne, avec des équipes françaises et espagnole ont répondu à certaines d'entre elles en montrant comment ce coronavirus endommage la barrière hématoencéphalique.

Cette frontière entre la circulation sanguine et le système nerveux central est notamment constituée de capillaires dont les cellules endothéliales tapissent la paroi. Cependant, ces cellules sont dotées des récepteurs que reconnaît le coronavirus. Quand celles-ci sont infectées, le génome viral est traduit en deux grosses protéines, des polyprotéines, qui sont ensuite découpées en protéines fonctionnelles grâce à une enzyme, la protéase M^{pro} du virus. Mais cette dernière reconnaît aussi NEMO, une protéine des cellules endothéliales, et la coupe.

Sans NEMO, la voie de signalisation à laquelle cette protéine participait ne fonctionne plus: d'autres prennent le pas, comme celles fondées sur les enzymes RIPK1 et RIPK3 qui déclenchent la mort des cellules endothéliales. Peu à peu, ces dernières disparaissent, laissant place à des lacunes par où le sang s'écoule. Les capillaires ne sont plus fonctionnels et disparaissent: seuls subsistent les composants qui les entouraient, créant ainsi des «vaisseaux fantômes».

Ce n'est pas forcément grave, pour deux raisons. D'abord, des médicaments prescrits contre une maladie rare, l'incontinentia pigmenti, et ciblant RIPK3 et RIPK1 empêchent la mort des cellules endothéliales. Ensuite, chez les hamsters, les vaisseaux fantômes reviennent à la vie: les dégâts causés sont réversibles. Reste à savoir s'il en est ainsi chez l'humain... ■

Loïc Mangin

J. Wenzel et al., *Nature Neuroscience*, vol. 24, pp. 1522-1533, 2021