

7 TUMEURS CÉRÉBRALES : LES NAGEOIRES DE L'ESPOIR

Dans un laboratoire de l'Institut Pasteur, des petits poissons aux rayures blanches et noires aident les chercheurs à comprendre comment les tumeurs du cerveau se propagent. En transplantant des cellules cancéreuses de patients dans les larves transparentes du poisson-zèbre, le Dr Florent Peglion suit en temps réel la façon dont elles s'infiltrent dans le cerveau. Ses travaux doivent permettre de développer de nouveaux traitements bloquant la progression fatale de ces tumeurs.

Quelles sont les particularités des tumeurs du cerveau qui les rendent si agressives ?

Le cerveau est non seulement composé de neurones mais aussi de cellules protectrices qui veillent à leur bon fonctionnement : les cellules gliales. Lorsque ces cellules gliales accumulent des altérations cancérogènes, elles se transforment, se divisent rapidement et forment une tumeur cérébrale. Nous étudions sa forme la plus agressive, le **glioblastome (GBM)**. Le GBM prolifère de manière anarchique et génère une multitude de cellules cancéreuses très variées. Ces différences entre cellules cancéreuses est une cause majeure des échecs des traitements médicaux qui généralement ne ciblent qu'un type de cellule. L'autre facteur qui rend ce cancer si agressif est sa capacité à **s'étendre dans le cerveau**. Jusqu'à envahir les zones clés pour la survie du patient. C'est sur ce point précis que mes travaux se focalisent.

Comment étudier l'invasion des GBM en laboratoire ?

Les progrès de l'imagerie biomédicale permettent dorénavant de voir les cellules en action à l'intérieur d'un animal vivant. Classiquement, les rongeurs sont les animaux privilégiés pour l'étude de la progression tumorale. Cependant, pour les tumeurs du cerveau, cette technique nécessite chez les rongeurs l'inclusion d'un hublot dans la boîte crânienne de l'animal. Délicate, envahissante, coûteuse et éthiquement discutable la manipulation est inadéquate pour des essais précliniques sur de nombreux animaux.

Quelles sont les alternatives aux rongeurs ? Un animal au cerveau transparent ?

Exactement ! Et un tel animal existe. Il s'agit du **poisson-zèbre**. Son élevage est peu coûteux, sa reproduction facile et abondante, et son génome est bien connu. Surtout, ce poisson d'eau douce est **transparent** au début de son développement, à l'état de larve. L'expérience consiste à injecter les cellules de GBM du patient directement dans ces larves et observer comment elles se propagent dans leur cerveau en temps

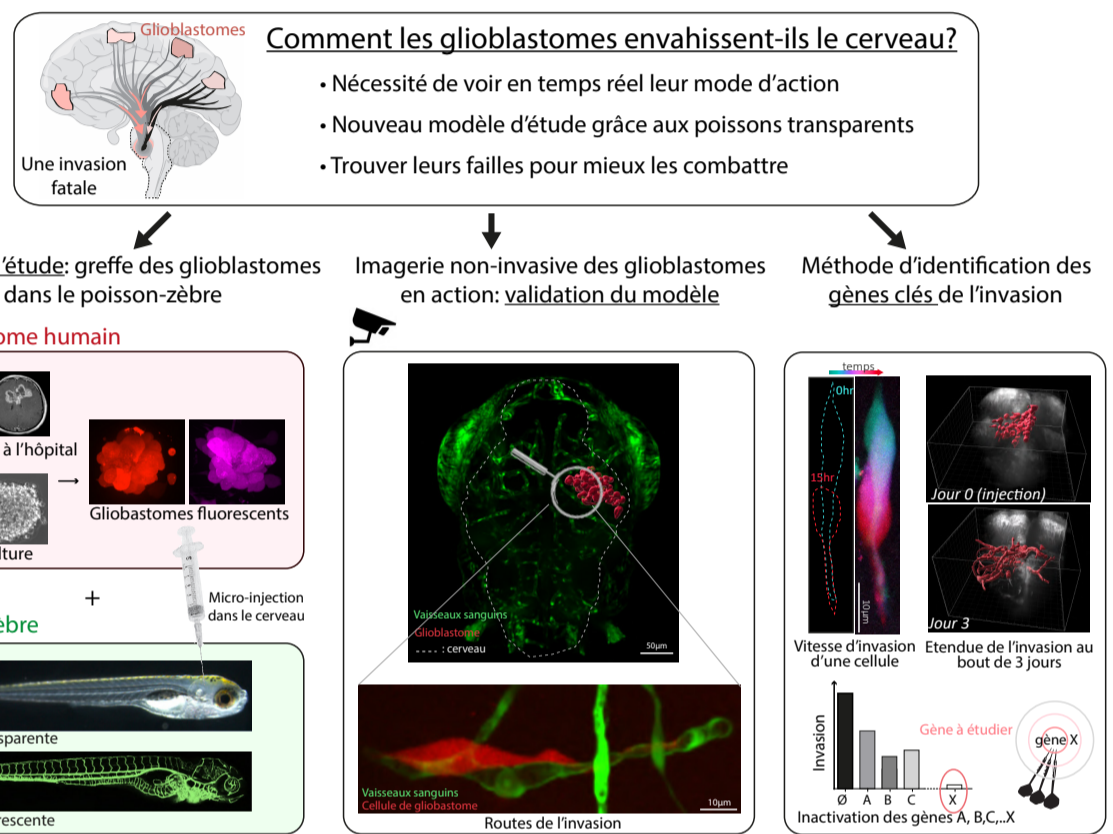


Schéma explicatif du projet de recherche.

Des tumeurs cérébrales de patients sont mises en culture, rendues fluorescentes, puis injectées dans le cerveau de larves de poisson-zèbre, aux vaisseaux sanguins fluorescents. Leur invasion dans le poisson est filmée, et analysée dans le détail pour découvrir quelles sont les mutations clés qui boostent leur dissémination dans le cerveau. Des traitements restaurant une activité normale des gènes compromis sont à l'étude.

réel. Pour pouvoir les suivre dans l'animal, les tumeurs prélevées à l'hôpital sont mises en culture et rendues fluorescentes. Cette technique est non-invasive, rapide et peut être réalisée sur de grandes quantités de poissons en parallèle ; un point crucial pour la recherche de nouveaux traitements.

Qu'avez-vous observé dans votre banc de poissons ?

Nous avons montré que les GBM humains envahissent le cerveau du poisson en empruntant les mêmes « voies rapides » que chez l'Homme. Les cellules cancéreuses glissent majoritairement le long des vaisseaux sanguins. Elles se servent de cet environnement moins encombré, plus rigide et donc plus propice au mouvement que le tissu cérébral mou et obstrué d'innombrables branches de neurones. C'était très important de montrer que ce modèle poisson-humain reproduisait les comportements que l'on voit dans les tumeurs humaines pour valider son utilisation.

Des découvertes pour espérer freiner l'invasion des GBM ?

Notre but est de mettre en lumière les altérations génétiques qui poussent ces cellules à se propager. Nous étudions actuellement un gène qui régit la consommation d'énergie de la cellule en fonction de ses besoins. Une cascade d'altérations en amont semble l'avoir dérégulé fortement dans les glioblastomes. En restaurant son activité normale dans les cellules de GBM, je me suis aperçu qu'elles se déplaçaient moins rapidement, *in vitro*. Pour confirmer cette piste, nous reproduisons l'expérience *in vivo* dans le cerveau des poissons. Les premiers résultats sont très encourageants!