



Bruxelles, le 13 novembre 2023

Cancer : Découverte des mécanismes régulant la formation du cancer

Recherche

Publication dans Nature : des chercheurs de l'Université libre de Bruxelles (ULB) ont découvert le rôle clé de l'environnement extracellulaire dans la capacité des cellules mutées à induire la formation de cancers.

Une étude publiée dans la revue *Nature*, des chercheurs dirigés par le Pr **Cédric Blanpain, MD/PhD, chercheur au WEL Research Institute, directeur du Laboratoire de cellules souches et de cancer et professeur à l'Université libre de Bruxelles**

Cancer : la recherche avance

Une nouvelle avancée dans la compréhension du comportement des cellules mutées pouvant former un cancer. Une étude publiée dans la revue *Nature* et dirigée par le Pr **Cédric Blanpain, directeur du Laboratoire de cellules souches et de cancer et professeur à l'Université libre de Bruxelles**

Pour former un cancer, les cellules doivent accumuler des mutations oncogéniques qui confèrent des propriétés initiatrices de tumeur. Cependant, des preuves récentes ont montré que les mutations oncogènes se produisent à une fréquence étonnamment élevée dans les tissus normaux. Cela suggère que les mutations à elles seules ne suffisent pas à induire la formation d'un cancer et que d'autres mécanismes devraient favoriser ou empêcher les cellules exprimant l'oncogène de progresser vers des tumeurs invasives.

Dans une étude publiée dans la revue *Nature*, des chercheurs dirigés par le Pr **Cédric Blanpain, MD/PhD, chercheur au WEL Research Institute, directeur du Laboratoire de cellules souches**

et de cancer et professeur à l'Université libre de Bruxelles, ont découvert les mécanismes qui empêchent les cellules exprimant des oncogènes à donner naissance à des tumeurs invasives.

En utilisant une approche multidisciplinaire combinant le traçage de lignée cellulaire, l'analyse clonale chez des animaux vivants par microscopie intravitale, le séquençage moléculaire à l'échelle de la cellule unique, et des expériences fonctionnelles, **Nordin Bansaccal** et ses collègues ont étudié la capacité des cellules exprimant des oncogènes dans différentes parties de la peau à développer un carcinome basocellulaire (CBC), le cancer le plus fréquent chez l'homme.

L'analyse des cellules exprimant l'oncogène au fil du temps dans la peau de l'oreille et du dos révèle un résultat très différent. Dans l'oreille, les cellules exprimant l'oncogène se développent latéralement au cours du premier mois, puis se développent verticalement et envahissent le derme sous-jacent, donnant lieu à l'apparence typique d'un CBC invasif.

De manière intéressante, et en net contraste avec l'oreille, dans la peau du dos, les cellules exprimant l'oncogène se développent latéralement et ne sont pas capables d'envahir le derme, mais elles continuent à se développer latéralement sans donner lieu à la formation de tumeurs. Ces données démontrent que l'incapacité des cellules de la peau du dos à donner naissance à des tumeurs cutanées n'est pas liée à l'incapacité des cellules exprimant l'oncogène à se diviser et à se développer, mais plutôt à la conséquence de leur incapacité à passer d'une expansion latérale à une invasion verticale.

À mesure que les cellules mutées se développent et prolifèrent au fil du temps, elles doivent rivaliser pour l'espace avec leurs cellules voisines normales. Contrairement à la peau du dos, dans l'épiderme de l'oreille, il existe une forte contrainte mécanique à la bordure entre les cellules mutées et les cellules saines qui freinent l'expansion latérale et favorisent la croissance verticale (invasion). Plusieurs mécanismes de compétition cellulaire ont été décrits, notamment l'induction de la mort cellulaire ou la différenciation terminale. Nordin Bansaccal et ses collègues ont découvert que les cellules mutées pour un oncogène spécifique présentent différentes manières de rivaliser et d'éliminer les cellules normales en fonction de leur localisation dans le corps. « On croyait que la capacité à éliminer les cellules saines (compétition cellulaire) était cruciale à la formation de tumeurs. Or, avec surprise, nous avons constaté que les cellules exprimant l'oncogène dans la peau du dos sont nettement plus efficaces pour induire la compétition cellulaire que l'épiderme de l'oreille et que cette capacité-même explique pourquoi les cellules exprimant l'oncogène peuvent s'étendre horizontalement dans la peau du dos sans nécessairement être associées à une invasion tumorale. Nous avons découvert que la compétition cellulaire induite par l'oncogène ne conduit pas nécessairement à l'initiation d'une tumeur. Et notre découverte peut expliquer pourquoi des cellules mutées par un oncogène peuvent être trouvées dans les tissus humains normaux sans aucun signe de cancer » explique le Dr Nordin Bansaccal, premier auteur de l'article.

L'analyse moléculaire a révélé de nombreuses similitudes entre les cellules de la peau du dos et de l'oreille dans des conditions normales. Cependant, après l'expression de l'oncogène, les cellules de l'oreille, mais pas de la peau du dos, subissent une reprogrammation moléculaire vers un état embryonnaire. Étant donné la similarité initiale entre les cellules avant

l'expression de l'oncogène, l'équipe a étudié si les mécanismes limitant le développement de la tumeur étaient liés à l'environnement extracellulaire. Ils ont constaté une composition très différente de la matrice extracellulaire du derme. Celle-ci est, caractérisée par une rigidité accrue et un réseau de collagène plus dense dans la peau du dos - résistante aux processus de tumorigenèse - que dans l'oreille - où les cellules sont capables de donner naissance à des cancers invasifs -.

En diminuant de manière enzymatique la densité du collagène, Nordin Bansaccal et ses collègues ont démontré que l'abondance du collagène était un facteur clé pour limiter l'invasion et la formation de tumeurs dans la peau du dos. Le vieillissement et l'exposition aux rayons ultraviolets (UV) sont également associés à une diminution de la densité du collagène dans la peau. De manière notable, l'expression d'oncogènes chez des souris âgées ou après une exposition aux UV conduit à la formation de tumeurs cutanées dans la peau du dos, démontrant que le niveau d'expression du collagène dicte la compétence pour l'initiation des tumeurs cutanées.

« Notre étude démontre que la composition de l'environnement extracellulaire régule la compétence régionale à donner naissance à un cancer. Nos données sont pertinentes pour comprendre la formation du cancer chez l'homme, car le CBC provient préférentiellement de certaines zones du corps telles que les oreilles et le nez qui présentent une abondance de collagène différente, l'exposition chronique au soleil est l'un des facteurs de risque les plus importants pour la formation du CBC et le CBC se développe préférentiellement chez les patients âgés. Les futures études seront importantes pour identifier dans d'autres tissus les facteurs qui favorisent ou limitent la formation de tumeurs, conduisant éventuellement à de nouvelles stratégies de prévention pour diminuer la formation de cancer » commente Cédric Blanpain, le directeur de cette étude.

Ce travail a été rendu possible grâce au soutien du FNRS, de TELEVIE, de WELBIO, de la Fondation Contre le Cancer, de la Fondation Julie et Françoise Drion, de la Fondation ULB, du Fonds Erasme et du Conseil Européen de la Recherche (ERC).

Les journalistes doivent créditer Nature comme source de l'article couvert.

ECM composition dictates the regional competence for tumour initiation

Nordin Bansaccal, Pauline Vieugue, Rahul Sarate, Yura Song, Esmeralda Minguïjon, Yekaterina A. Miroshnikova, Dagmar Zeuschner, Amandine Collin, Justine Allard, Dan Engelman, Anne-Lise Delaunois, Mélanie Liagre, Leona de Groote, Evy Timmerman, Delphi Van Haver, Francis Impens, Isabelle Salmon, Sara A. Wickström, Alejandro Sifrim, and Cédric Blanpain

Nature <https://www.nature.com/articles/s41586-023-06740-y>

Contact scientifique :

Cédric Blanpain, MD, PhD

Professor of Stem Cell and Developmental Biology
Investigator at WEL Research Institute, WELBIO Department
Director of the Laboratory of Stem Cells and Cancer
Université libre de Bruxelles (ULB)
Office: 32-2-555 4175
Lab: 32-2- 555 4190
Email: Cedric.Blanpain@ulb.be
PA Marylène Poelaert: Marylene.Poelaert@ulb.be
Lab Website: <http://blanpainlab.ulb.ac.be/index.htm>

Contact

Service Communication
de l'Université libre de Bruxelles
presse@ulb.be

Vous avez reçu cet e-mail parce que vous êtes un contact de Presse de l'Université libre de Bruxelles.
Si vous ne souhaitez plus recevoir ces courriers électroniques, vous pouvez vous désinscrire.