

12. Thorneloe KS, Sulpizio AC, Lin Z, et al. N-([1S]-1-[4-(2S)-2[(2,4-dichlorophenyl)sulfonyl]amino-3-hydroxypropyl]-1-piperazinyl]carbonyl-3-methylbutyl)-1-benzothiophene-2-carboxamide (GSK1016790A), a novel and potent transient receptor potential vanilloid 4 channel agonist induces urinary bladder contraction and hyperactivity: Part I. *J Pharmacol Exp Ther* 2008 ; 326 : 432-42.
13. Gevaert T, Vriens J, Segal A, et al. Deletion of the transient receptor potential cation channel TRPV4 impairs murine bladder voiding. *J Clin Invest* 2007 ; 117 : 3453-62.
14. Vriens J, Appendino G, Nilius B. Pharmacology of vanilloid transient receptor potential cation channels. *Mol Pharmacol* 2009 ; 75 : 1262-79.
15. Everaerts W, Zhen X, Ghosh D, et al. Inhibition of the cation channel TRPV4 improves bladder function in mice and rats with cyclophosphamide-induced cystitis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010 ; 107 : 19084-9.
16. Philips FS, Sternberg SS, Cronin AP, Vidal PM. Cyclophosphamide and urinary bladder toxicity. *Cancer Res* 1961 ; 21 : 1577-89.
17. Vassort G, Fauconnier J. Les canaux TRP (*transient receptor potential*) : une nouvelle famille de canaux à expression variée. *Med Sci (Paris)* 2008 ; 24 : 163-8.

NOUVELLE

Cellules stromales mésenchymateuses Vecteurs cellulaires de nanoparticules au sein de tumeurs cérébrales

Mathilde Roger, Anne Clavreul, Philippe Menei

M. Roger, A. Clavreul, P. Menei : Inserm U646,
Ingénierie de la vectorisation particulaire,
Université d'Angers,
Institut de recherche et d'innovation scientifique (IRIS)/CHU,
4, rue Larrey, 49100 Angers, France.
A. Clavreul, P. Menei : Département de neurochirurgie,
Centre hospitalier universitaire d'Angers,
4, rue Larrey, 49100 Angers, France .
phmenei@chu-angers.fr
mathilde.roger@yahoo.fr
anne.clavreul@univ-angers.fr

Les gliomes malins

Les gliomes malins sont les tumeurs primitives du système nerveux central (SNC) les plus communes. Avec une incidence de 5 nouveaux cas pour 100 000 personnes en France chaque année, elles représentent plus de 60 % des tumeurs primitives du SNC chez l'adulte. La forme la plus commune mais aussi la plus agressive est l'astrocytome de grade IV, aussi appelé glioblastome. Le traitement standard des glioblastomes consiste en une exérèse chirurgicale suivie d'une radiothérapie et d'une chimiothérapie concomitante et adjuvante par Témzolomide. Cependant, le pronostic des patients est particulièrement sombre avec une médiane de survie de 15 mois [1]. Ce sombre pronostic est en partie dû au caractère extrêmement infiltrant du glioblastome. La résection chirurgicale est macroscopiquement complète, mais laisse des cellules tumorales infiltrées dans les parois de la cavité d'exérèse, qui sont souvent à l'origine de la récurrence. Il est donc nécessaire de mettre en place de nouveaux outils thérapeutiques capables de cibler spécifiquement

les cellules tumorales et les cellules ayant infiltré le parenchyme cérébral sain.

Les cellules stromales mésenchymateuses dans la thérapie du gliome

Depuis une dizaine d'années, il a été montré que des cellules souches, dont les cellules stromales mésenchymateuses (CSM), pouvaient migrer et se distribuer spécifiquement au sein de tumeurs cérébrales [2]. Les CSM constituent, avec les cellules souches hématopoïétiques, les deux principaux types de cellules souches dans la moelle osseuse. Les CSM, qui représentent approximativement 0,001-0,01 % du nombre total de cellules de la moelle osseuse, peuvent être isolées par adhérence différentielle au plastique et multipliées en grand nombre *in vitro*. Ces cellules sont les pré-curseurs multipotents des cellules osseuses, cartilagineuses, stromales et adipocytaires [9] (→).

Des études récentes indiquent également que les CSM peuvent se différencier en d'autres types cellulaires : myoblas-

tes cardiaques, cellules endothéliales, hépatocytes, neurones et cellules gliales. Outre leur potentiel important pour les techniques thérapeutiques d'ingénierie tissulaire [3, 10] (→), la découverte du tropisme des CSM vers les tumeurs a fait émerger une nouvelle utilisation de ces cellules comme véhicules d'agents thérapeutiques dans les foyers tumoraux [11] (→). Cette migration des CSM vers les cellules tumorales a été montrée aussi bien pour les tumeurs périphériques que pour les tumeurs du système nerveux central. Concernant les tumeurs cérébrales, il a été démontré, à partir de modèles animaux de gliomes, que les CSM étaient capables de se disperser parfaitement dans la tumeur, s'arrêtant à l'interface tissu sain-tumeur, après leur injection soit dans la tumeur, soit à distance de la tumeur dans l'hémisphère controlatérale ou par voie intraveineuse. Pour pouvoir être utilisées en tant que véhicules d'agents thérapeutiques dans le gliome, les CSM ont généralement été modifiées génétiquement par des

(→) Voir l'article de C. Vinatier et al., page 289 ce numéro

(→) Voir l'article de G. Lazennec, page 285 de ce numéro

(→) Voir l'article de P. Charbord et L. Casteilla, page 261 de ce numéro

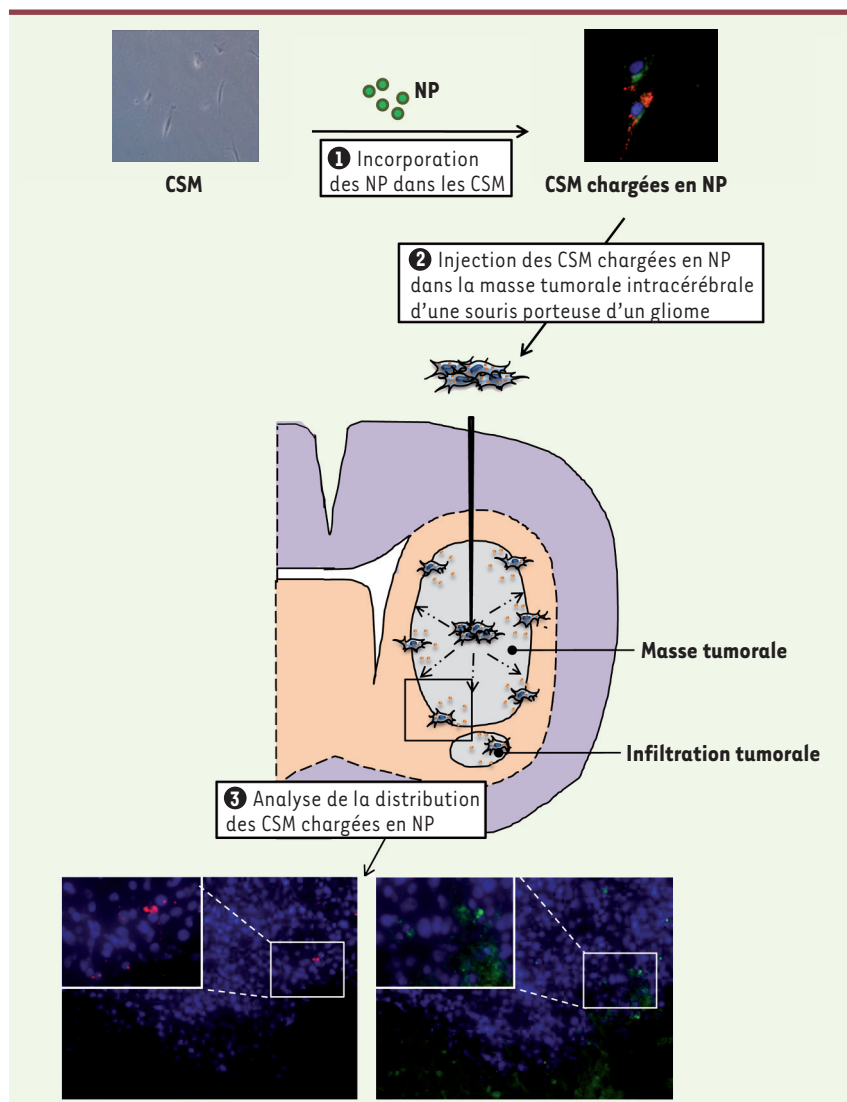


Figure 1. Preuve de concept d'un nouvel outil thérapeutique dans les tumeurs cérébrales combinant les CSM et les NP. (1) Internalisation de NP fluorescentes (marquage vert) par les CSM (marquages rouge et bleu) *in vitro*. (2) Injection des CSM chargées en NP chez une souris porteuse d'un gliome. (3) Migration et distribution des CSM (marquage rouge) et des NP (marquage vert) à la périphérie de la tumeur, à la jonction cerveau normal/masse tumorale 7 jours après l'injection.

concept, un fluorochrome, la 6-coumarine, a été encapsulé dans les NP pour permettre leur suivi. Nous avons ainsi montré que les CSM étaient capables d'incorporer et de conserver au moins sept jours les NP *in vitro* (Figure 1). Nous avons également observé que cette internalisation ne modifiait pas la viabilité ni les propriétés souches des CSM. Enfin, les CSM chargées en NP migraient et se distribuaient de façon péri-tumorale après leur injection *in vivo* dans la masse tumorale d'une souris porteuse d'un gliome (Figure 1).

Conclusion

Nous avons ainsi produit un nouvel outil thérapeutique des tumeurs cérébrales en combinant les CSM et les NP. Cet outil permet, *via* la capacité de migration des CSM, à la fois un ciblage des cellules tumorales et une distribution dans la tumeur. De plus, les NP permettent d'apporter l'agent thérapeutique en grande quantité, de le protéger ainsi que de le libérer de façon contrôlée [8]. Cette stratégie doit maintenant être confirmée en internalisant dans les NP un agent thérapeutique. Plusieurs molécules anticancéreuses peuvent être envisagées. Des résultats prometteurs ont déjà été obtenus au sein du laboratoire avec des NP de ferrociphénol, une molécule toxique pour les cellules tumorales mais pas pour les CSM. ♦

Mesenchymal stromal cells as cellular vehicles for delivery of nanoparticles to brain tumors

virus porteurs de gènes toxiques ou de gènes immunostimulateurs, ou chargées avec des virus oncolytiques [4]. Cependant, l'utilisation chez l'homme de ces vecteurs d'origine virale n'est pas sans risque et soulève de nombreux problèmes : risques de toxicité, d'immunogénicité, de mutation et fort coût de production.

Les cellules stromales mésenchymateuses en tant que véhicules cellulaires de nanoparticules au sein des tumeurs cérébrales

Le développement de vecteurs non viraux comme les nanoparticules (NP) représente une autre stratégie pour délivrer des agents thérapeutiques. Les NP, de

taille comprise entre 10 et 1 000 nm, sont principalement constituées de lipides ou de polymères et ne sont pas toxiques pour l'organisme. Elles peuvent contenir différents agents thérapeutiques qui sont alors protégés d'une dégradation prématurée et libérés de façon contrôlée et prolongée [5]. Bien que ces NP aient montré leur efficacité dans le traitement des tumeurs cérébrales [6], des stratégies doivent être trouvées pour permettre leur ciblage et leur distribution intratumorale.

Notre équipe a utilisé la capacité de migration des CSM pour véhiculer spécifiquement des NP chargées en agent thérapeutique dans une tumeur cérébrale [7]. Pour faire la preuve de ce

REMERCIEMENTS

Nous remercions Dr Claudia Montero-Menei, Pr Paul Schiller, Pr Marie-Claire Venier, Pr Catherine Passirani et Laurence Sindji pour leur contribution à ce travail. Cette étude a été réalisée avec le financement de l' Association « En avant la vie » et de VKF Krebsforschung GmbH (Berlin, Allemagne).

CONFLIT D'INTÉRÊTS

Les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

RÉFÉRENCES

1. Stupp R, Hegi ME, Mason WP, et al. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial. *Lancet Oncol* 2009 ; 10 : 459-66.
2. Kosztowski T, Zaidi HA, Quinones-Hinojosa A. Applications of neural and mesenchymal stem cells in the treatment of gliomas. *Expert Rev Anticancer Ther* 2009 ; 9 : 597-612.
3. Delcroix GJ, Curtis KM, Schiller PC, et al. EGF and bFGF pre-treatment enhances neural specification and the response to neuronal commitment of MIAMI cells. *Differentiation* 2010 ; 80 : 213-27.
4. Bexell D, Scheduling S, Bengzon J. Toward brain tumor gene therapy using multipotent mesenchymal stromal cell vectors. *Mol Ther* 2010 ; 18 : 1067-75.
5. Horcajada P, Serre C, Férey G, et al. Des nanovecteurs hybrides pour la restitution retard de médicaments antitumoraux et antiviraux. *Med Sci (Paris)* 2010 ; 26 : 761-7.
6. Jain KK. Use of nanoparticles for drug delivery in glioblastoma multiforme. *Expert Rev Neurother* 2007 ; 7 : 363-72.
7. Roger M, Clavreul A, Venier-Julienne MC, et al. Mesenchymal stem cells as cellular vehicles for delivery of nanoparticles to brain tumors. *Biomaterials* 2010 ; 31 : 8393-401.
8. Roger M, Clavreul A, Venier-Julienne MC, et al. The potential of combinations of drug-loaded nanoparticle systems and adult stem cells for glioma therapy. *Biomaterials* 2011 ; 32 : 2106-16.
9. Charbord P, Casteilla L. La biologie des cellules souches mésenchymateuses d'origine humaine. *Med Sci (Paris)* 2011 ; 27 : 261-8.
10. Vinatier C, Bordenave L, Guicheux J, Amédée J. Les cellules souches en ingénierie des tissus ostéoarticulaires et vasculaires. *Med Sci (Paris)* 2011 ; 27 : 289-96.
11. Lazennec G. Les cellules souches mésenchymateuses : armes ou dangers pour le traitement des cancers ? *Med Sci (Paris)* 2011 ; 27 : 285-8.

NOUVELLE

L'impact de l'apprentissage de la lecture sur le cerveau

Stanislas Dehaene, Felipe Pegado, Lucia W. Braga, Paulo Ventura, Gilberto Nunes Filho, Antoinette Jobert, Ghislaine Dehaene-Lambertz, Régine Kolinsky, José Morais, Laurent Cohen

Par le biais de quels mécanismes cérébraux parvenons-nous à apprendre à lire ? L'acquisition de la lecture soulève plusieurs questions importantes pour la psychologie et les neurosciences cognitives. L'écriture est une invention trop récente (environ 5 400 ans) pour avoir influencé l'évolution génétique humaine. Son apprentissage ne peut donc reposer que sur un recyclage de régions cérébrales préexistantes et dédiées à d'autres fonctions, mais suffisamment plastiques pour se réorienter vers l'identification des signes écrits et leur mise en liaison avec le langage parlé [1, 2]. Il se pourrait alors que le gain de fonction lié à l'apprentissage de la lecture s'accompagne d'une compétition corticale qui conduise à la perte partielle ou totale d'autres fonctions plus anciennes dans l'évolution. C'est à travers ce cadre théorique du « recyclage neuronal » que nous avons essayé de clarifier l'impact de l'apprentissage de la lecture sur le

cerveau, en soulevant deux questions symétriques : au niveau cortical, que gagnons-nous et que perdons-nous lorsque nous apprenons à lire ? Pour répondre à ces questions, nous avons comparé, par imagerie par résonance magnétique (IRM fonctionnelle), l'activité cérébrale d'adultes alphabétisés ou non, ainsi que de sujets non scolarisés mais ayant été alphabétisés à l'âge adulte (ex-illettrés). Nous avons examiné l'activité cérébrale en réponse à toute une batterie de stimulus : phrases parlées et écrites, mots et pseudo-mots parlés, images de visages, maisons, objets, damiers. Un total de 63 adultes ont participé à l'étude : 10 analphabètes, 22 ex-illettrés et 31 scolarisés depuis l'enfance. Notre recherche a été menée en parallèle au Portugal et au Brésil. Voici quelques dizaines d'années, il était encore relativement fréquent que des enfants dans ces deux pays ne puissent pas aller à l'école uniquement

S. Dehaene, F. Pegado, A. Jobert, G. Dehaene-Lambertz : Inserm, Cognitive neuroimaging unit, 91191 Gif sur Yvette ; CEA, DSV, I2BM, Neurospin center, 91191 Gif-sur-Yvette ; Université Paris Sud, Orsay, France. S. Dehaene : Collège de France, 11, place Marcelin Berthelot, 75005 Paris, France. LW. Braga, G. Nunes Filho : SARAH Network - International center for neurosciences and rehabilitation, QL 13, Lago Norte, 71.535-005 Brasilia, Brésil. P. Ventura : Faculty of psychology, University of Lisbon, Portugal. R. Kolinsky, J. Morais : Faculty of psychology, Université libre de Bruxelles (ULB), Brussels, Belgique. R. Kolinsky : Fonds de la recherche scientifique (FNRS), Brussels, Belgique. L. Cohen : Université Pierre et Marie Curie-Paris 6, Faculté de médecine Pitié-Salpêtrière, Paris, France ; AP-HP, Groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, Département de neurologie, Paris, France. felipepegado@yahoo.com

en raison de leur environnement social (isolement relatif, milieu rural). Nos études ont été réalisées avec des imageurs IRM à 3 Tesla au centre NeuroSpin (Saclay) pour les volontaires portugais et au centre de recherches en