

innovantes d'immunothérapie, efficaces et dénuées de risque. Dans une étude récente chez la souris, nous avons montré que des facteurs génétiques indépendants du CMH, mettant en jeu des cellules T régulatrices, sont impliqués dans le contrôle des réponses T anti-A β [10]. Les divergences entre les résultats des études précliniques et l'essai AN1792 soulignent également l'importance de développer de nouveaux modèles expérimentaux, plus spécifiquement adaptés à l'étude des réponses immunitaires au cours de la maladie d'Alzheimer.

L'implication du système immunitaire adaptatif dans l'étiologie de la maladie [11, 12] souligne l'importance de ce dernier comme source de biomarqueurs spécifiques, potentiellement très précoces, d'intérêt diagnostique et pronostique dans la maladie d'Alzheimer. La validation de tels marqueurs, permettant l'identification et la prise en charge des patients dès le stade préclinique de la maladie, avant même l'apparition des premiers symptômes, est un objectif clinique majeur pour l'évaluation de nouveaux traitements ciblant les mécanismes physiopathologiques de la maladie.

Une stratégie d'identification d'anticorps IgG d'intérêt diagnostique potentiel dans le sérum de patients atteints de maladie d'Alzheimer a récemment été proposée [13]. La réelle valeur diagnostique précoce et/ou pronostique ainsi que la spécificité antigénique des deux types d'anticorps identifiés dans cette étude encore très préliminaire restent cependant à déterminer. \diamond

Adaptive immunity to A β amyloid peptide in Alzheimer's disease: lessons and perspectives

CONFLIT D'INTÉRÊTS

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

RÉFÉRENCES

1. Perry VH, Nicoll JA, Holmes C. Microglia in neurodegenerative disease. *Nat Rev Neurol* 2010 ; 6 : 193-201.
2. Schwartz M, Shechter R. Systemic inflammatory cells fight off neurodegenerative disease. *Nat Rev Neurol* 2010 ; 6 : 405-10.
3. Britschgi M, Olin CE, Johns HT, et al. Neuroprotective natural antibodies to assemblies of amyloidogenic peptides decrease with normal aging and advancing Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009 ; 106 : 12145-50.
4. Kellner A, Matschke J, Bernreuther C, et al. Autoantibodies against beta-amyloid are common in

Alzheimer's disease and help control plaque burden. *Ann Neurol* 2009 ; 65 : 24-31.

5. Monsonego A, Zota V, Karni A, et al. Increased T cell reactivity to amyloid beta protein in older humans and patients with Alzheimer disease. *J Clin Invest* 2003 ; 112 : 415-22.
6. Gilman S, Koler M, Black RS, et al. Clinical effects of A β immunization (AN1792) in patients with AD in an interrupted trial. *Neurology* 2005 ; 64 : 1553-62.
7. Salloway S, Sperling R, Gilman S, et al. A phase 2 multiple ascending dose trial of bapineuzumab in mild to moderate Alzheimer disease. *Neurology* 2009 ; 73 : 2061-70.
8. Rinne JO, Brooks DJ, Rossor MN, et al. ¹¹C-PiB PET assessment of change in fibrillar amyloid- β load in patients with Alzheimer's disease treated with bapineuzumab: a phase 2, double-blind, placebo-controlled, ascending-dose study. *Lancet Neurol* 2010 ; 9 : 363-72.
9. Ethell DW, Shippy D, Cao C, et al. A β -specific T cells reverse cognitive decline and synaptic loss in Alzheimer's mice. *Neurobiol Dis* 2006 ; 23 : 351-61.
10. Toly-Ndour C, Lui G, Nunes MM, et al. Independent genetic factors control the magnitude of CD4⁺T cell responses to amyloid- β peptide in mice through regulatory T-cell mediated inhibition. *J Immunol* 2011 ; 187 : 4492-500.
11. Lambert JC, Grenier-Boley B, Chouraki V, et al. Implication of the immune system in Alzheimer's disease: evidence from genome-wide pathway analysis. *J Alzheimer Dis* 2010 ; 20 : 1107-18.
12. Jones L, Holmans PA, Hamshere ML, et al. Genetic evidence implicates the immune system and cholesterol metabolism in the aetiology of Alzheimer's disease. *PLoS One* 2010 ; 5 : e13950.
13. Reddy MM, Wilson R, Wilson J, et al. Identification of candidate IgG biomarkers for Alzheimer's disease via combinatorial library screening. *Cell* 2011 ; 144 : 132-42.

NOUVELLE

La cavéoline-1 force le remodelage de la matrice extracellulaire

Jacky G. Goetz, Miguel Angel Del Pozo

Rigidité des tissus tumoraux

In vivo, la plupart des cellules évoluent dans un environnement tridimensionnel dont l'architecture, les propriétés biomécaniques et physicochimiques sculptent les tissus et promeuvent leur fonctionnalité [1]. Les cellules stromales, dont les fibroblastes constituent la grande majorité, sécrètent et remodelent les fibres de la matrice extracellulaire qui,

selon un mécanisme de « mécano-réciprocité », influencera leur propre comportement ainsi que celui des cellules voisines. Par exemple, le développement d'un tissu au cours de l'embryogenèse est contrôlé par différents modules opérant de l'échelle moléculaire à l'échelle tissulaire et gouvernant la signalisation cellulaire et l'expression génique [2, 3]. Par ailleurs, les tensions mécaniques qui

J.G. Goetz : Institut de génétique et de biologie moléculaire et cellulaire (IGBMC), 67404 Illkirch, France.

M.A. Del Pozo : Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC), 28029 Madrid, Espagne.

jgoetz@igbmc.fr

madelpozo@cnic.es

existent à l'échelle tissulaire déterminent l'identité des cellules souches [4]. L'architecture de structures épithéliales telles que les glandes mammaires dépend étroitement de l'élasticité de la matrice extracellulaire et de la tension cellulaire [5].

Les forces qu'exercent les tensions issues de la matrice extracellulaire s'avèrent ainsi essentielles à la physiologie



tissulaire mais contribuent également à certains scénarios pathologiques. L'un des exemples les plus frappants est le cancer du sein dont une caractéristique majeure est la rigidité des tissus tumoraux. La palpation s'avère d'ailleurs être la manière la plus efficace de détecter le développement précoce d'un carcinome mammaire. En 2005, l'équipe de Valérie Weaver faisait une découverte majeure en démontrant que la rigidité des tissus tumoraux était conférée par leur stroma - la matrice environnante. Cette rigidité est détectée à la membrane plasmique par les intégrines, véritables chefs d'orchestre de la mécanotransduction [6]. Une fois activées et regroupées, celles-ci transmettent la rigidité extracellulaire à la cellule en augmentant la tension du cytosquelette d'actine à travers l'activation de la petite GTPase Rho. La rigidité de la matrice environnante contrarie ainsi la polarité épithéliale en détruisant les contacts intercellulaires et en empêchant la formation du *lumen*, à l'origine de la formation d'un carcinome mammaire [7]. Cette même équipe confirma tout récemment ces travaux et démontra que la formation de carcinomes mammaires *in vivo* s'accompagnait d'une augmentation de la rigidité des fibres de collagène environnantes ; la contrarier en ciblant une enzyme impliquée dans la polymérisation de ces fibres suffisait à réduire à la fois l'apparition et l'agressivité des mêmes carcinomes [8]. La formation d'un carcinome s'accompagne également d'une rupture de la lame basale et d'un recrutement de cellules stromales, les myofibroblastes [5]. Celles-ci consolident (voire induisent) le caractère rigide tout en sculptant - à travers l'activation de la petite GTPase Rho - le stroma péri-tumoral. L'orientation de fibres par rapport à la frontière tumorale dicte son potentiel invasif : une orientation parallèle conduit à l'encapsulation de la tumeur et contraint son invasion, une orientation perpendiculaire la promeut [9]. En effet, les myofibroblastes associés aux carcinomes, non seulement rigidifient la

matrice environnante, mais ils la remodelent également de telle manière que se créent de véritables autoroutes pour l'invasion des cellules tumorales, qu'ils précéderont toujours [10]. Outre cette composante mécanique, ces cellules mésenchymateuses - souches pour certaines - facilitent la progression tumorale *via* la sécrétion paracrine de cytokines [11, 12]. Ces découvertes récentes contrastent vivement avec la vision réductionniste qu'une tumeur n'est autre qu'un amas de cellules tumorales dont le développement repose sur leur potentiel autonome et justifie l'émergence d'un nouveau domaine d'investigation, le microenvironnement tumoral.

Rôle de la cavéoline-1 dans l'organisation de la matrice extracellulaire

La cavéoline-1, protéine transmembranaire connue pour son rôle primordial dans la formation des structures endocytiques que sont les cavéoles, pouvait prétendre à un rôle important dans ce microenvironnement. En effet, l'implication de cette protéine dans le développement tumoral faisait l'objet d'une intense controverse, certains lui attribuant un rôle protumoral, d'autres anti-tumoral [13]. Néanmoins, un consensus se dessinait progressivement : alors que les cellules tumorales ou nouvellement transformées perdaient l'expression de la cavéoline-1, l'acquisition de traits métastatiques corrélait avec une réexpression de cette protéine permettant notamment de rendre les cellules plus motiles [14]. Par ailleurs, la cavéoline-1 est fortement exprimée par les fibroblastes, ce qui suggère son rôle potentiel dans le remodelage de la matrice extracellulaire [15]. En effet, des travaux menés dans notre laboratoire ont montré que la morphologie et l'aptitude à migrer de manière directionnelle des fibroblastes s'avèrent être étroitement contrôlées par la cavéoline-1 et le contrôle qu'elle exerce sur la signalisation des petites GTPases Rho. Une hypothèse évidente émergeait de ces

observations : la cavéoline-1, par son influence sur les RhoGTPases, régule le remodelage de la matrice extracellulaire et, par ce biais, affectait l'architecture tridimensionnelle à la fois de tissus sains et tumoraux.

Pour tester cette hypothèse, nous avons eu recours à une approche multidisciplinaire basée sur l'utilisation d'approches physiologiques *in vivo*, mais également de modèles de culture cellulaire tridimensionnels jusqu'alors peu exploités [16]. Le premier modèle consistait à créer *in vitro* des environnements tridimensionnels ayant conservé leurs propriétés mécaniques, topographiques et moléculaires. Pour ce faire, nous avons eu recours à une méthode développée par Edna Cukierman qui consistait à cultiver pendant huit jours une population de fibroblastes tout en stimulant la sécrétion et la stabilisation de protéines de la matrice extracellulaire. La matrice ainsi créée peut être physiquement séparée - tout en restant intacte - des cellules l'ayant créée, à l'aide d'un tampon au pH très basique. Nous avons ainsi pu démontrer que des fibroblastes n'exprimant pas la cavéoline-1, non seulement n'acquiesçaient pas une morphologie caractéristique dans des environnements tridimensionnels, mais étaient également incapables de remodeler la matrice environnante. En effet, les fibres des matrices créées à l'aide de ces fibroblastes avaient une distribution aléatoire et non ordonnée, alors que celles provenant de fibroblastes sauvages (exprimant la cavéoline-1) étaient mieux alignées et organisées. À l'aide de la microscopie à force atomique, nous avons ensuite démontré que des matrices déposées par des fibroblastes dépourvus de cavéoline-1 étaient sensiblement moins rigides que celles créées par des fibroblastes exprimant la cavéoline-1, et étaient incapables de conférer aux cellules qui y avaient étéensemencées une morphologie normale. En effet, les cellules ensemencées dans ces matrices étaient incapables de créer des contacts suffisants avec la

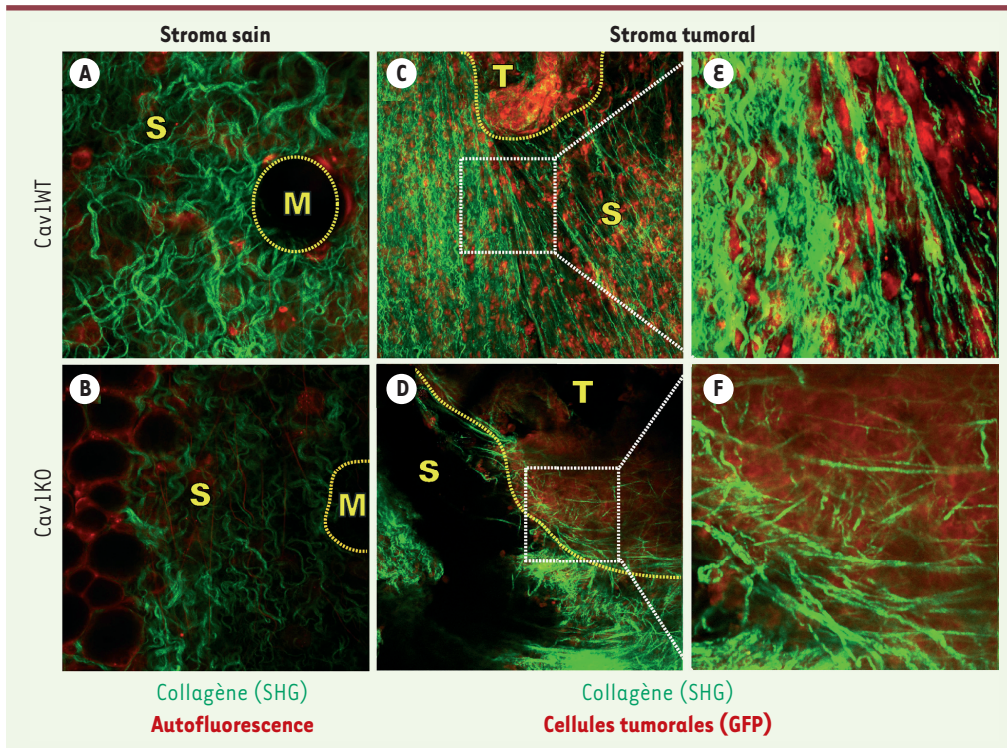


Figure 1. L'architecture du stroma de glandes mammaires saines et de carcinomes mammaires est contrôlée par la cavéoline-1. L'émission de signal de seconde harmonique détectée à l'aide d'un microscope à excitation multiphotonique permet de visualiser *in vivo* et de façon non invasive les fibres de collagène au sein de glandes (A, B) et de carcinomes mammaires (C-F). L'absence d'expression stromale de la cavéoline-1 décroît le signal - et donc l'organisation des fibres - au niveau de glandes mammaires saines (A, B). Par ailleurs, l'expression stromale de la cavéoline-1 promeut le remodelage de ces fibres lors de l'évolution d'un

carcinome mammaire (C-F). En présence de la cavéoline-1, les fibres sont fortement alignées et perpendiculaires à la frontière tumeur-stroma, permettant ainsi l'invasion des cellules tumorales le long de ces dernières (C, E). Inversement, l'absence de la cavéoline-1 conduit à l'encapsulation de la tumeur à l'intérieur de fibres orientées parallèlement à cette même frontière (D, F). M : glande mammaire ; T : tumeur ; S : stroma (images tirées de [16] © Cell).

matrice pour stimuler la morphogénèse cellulaire. Ce résultat mettait en évidence une fois de plus l'importance des influences mécaniques et de l'échange bidirectionnel qui existent entre une cellule et son environnement. À l'aide de la microscopie multiphotonique et de la propriété qu'ont les fibres de collagène d'émettre un signal de seconde harmonique¹, mais également de techniques simples d'histologie, nous avons observé *in vivo* des altérations de l'architecture du stroma de tissus tels que la peau et

les glandes mammaires chez la souris (Figure 1).

Remodelage du stroma péri- et intratumoral par la cavéoline-1

Nous avons par la suite voulu savoir si l'absence de la cavéoline-1 dans les fibroblastes pouvait affecter le comportement *in vitro* et *in vivo* de cellules tumorales. L'utilisation de deux modèles différents d'invasion tumorale *in vitro* a permis de mettre en évidence qu'un microenvironnement produit par des fibroblastes exprimant la cavéoline-1 promouvait fortement le potentiel invasif de cellules métastatiques. *In vivo*, l'utilisation combinée d'injections orthotopiques d'allogreffe et de xéno-greffe au niveau des glandes mammaires de souris sauvages et *knock-out* pour la cavéoline-1 nous a permis de démontrer qu'un stroma dépourvu de cavéoline-1 empêchait à la fois la croissance tumo-

rale et la formation de métastases. Dans le but de pouvoir contrôler la population de fibroblastes à l'origine du remodelage de la matrice, nous avons également développé un modèle expérimental basé sur l'injection sous-cutanée d'un gel contenant à la fois les cellules tumorales et les fibroblastes de notre choix, et nous avons ainsi confirmé le rôle protumoral et prométastatique des fibroblastes exprimant la cavéoline-1. Une analyse détaillée des échantillons prélevés sur les différentes souris injectées a mis en évidence que l'expression fibroblastique de la cavéoline-1 permet de remodeler le stroma péri et intratumoral. Les fibres encerclant la tumeur étaient orientées perpendiculairement à la frontière stroma-tumeur, ce qui stimulait l'invasion locale, alors qu'elles restaient parallèles à cette même frontière en l'absence de cavéoline-1, encapsulant la tumeur et réprimant son

¹ Signal intrinsèque de génération de second harmonique : il s'agit de la conversion d'une source laser intense impulsionnelle de fréquence ω en son harmonique à 2ω , par diffusion de 2 photons à ω en un seul photon à 2ω . Cette interaction de trois photons, décrite par un tenseur d'ordre trois, obéit aux règles de symétrie spécifiques de ces tenseurs, et en particulier requiert l'absence de centrosymétrie. L'intensité du signal est alors proportionnelle au carré de la densité des molécules générant la réponse harmonique. Ce processus est efficace dans des macrostructures denses et ordonnées comme les structures fibrillaires. (source : Marie-Claire Schanne-Klein, Mathias Strupler, LOB, CNRS/École polytechnique).

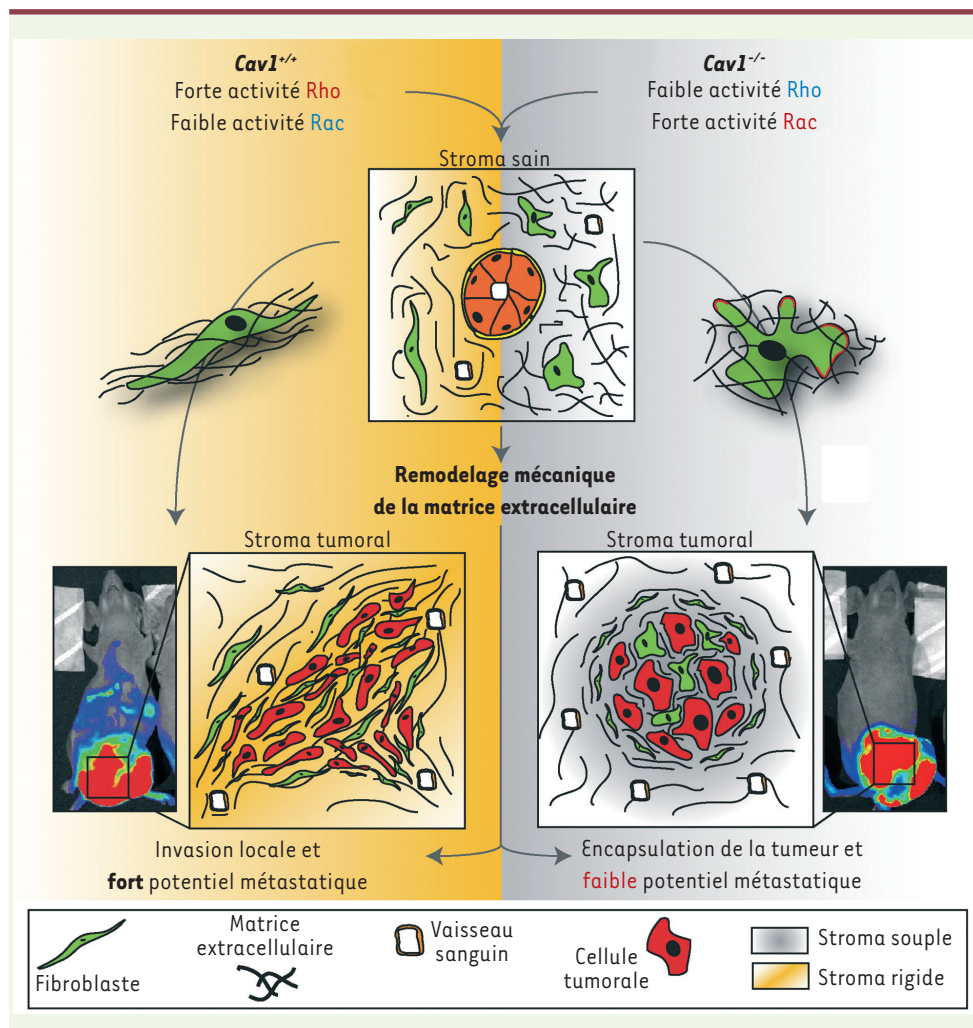


Figure 2. La cavéoline-1 sculpte la matrice extracellulaire. Le remodelage physiologique et pathologique de la matrice extracellulaire est dicté par l'expression fibroblastique de la cavéoline-1. Les fibroblastes exprimant la cavéoline-1 sont allongés et produisent une matrice rigide et organisée, alors que les fibroblastes dépourvus de cavéoline-1 présentent une altération de leur morphologie et de la matrice qu'ils produisent (en haut). Au sein de tumeurs, l'expression de la cavéoline-1 promeut le remodelage péri et intratumoral de la matrice environnante, ce qui conduit à l'invasion locale et à la formation de métastases, représentées par l'apparition de multiples foyers bioluminescents au sein d'organes solides et lymphoïdes (en bas à gauche). Inversement, l'absence de la cavéoline-1 conduit à l'encapsulation de la tumeur, ce qui entrave la formation de métastases (en bas à droite) (images tirées de [16] © Cell).

potentiel invasif (Figure 1). De manière concomitante, l'expression de la cavéoline-1 dans le stroma favorise l'alignement des fibres intratumorales, dont le degré corrèle presque parfaitement avec le potentiel métastatique des tumeurs. À l'inverse, l'absence d'expression de la cavéoline-1 par les fibroblastes induit un environnement désorganisé, voire chaotique, similaire à celui qui est observé *in vitro*.

Cavéoline-1, marqueur potentiel diagnostique de carcinomes humains ?

Enfin, nous avons voulu tester la pertinence clinique et diagnostique de nos observations expérimentales. Pour ce faire, nous avons étudié le stroma de carcinomes mammaires, colorectaux, rénaux ainsi que celui de métas-

tases de mélanomes. Dans tous les cas, le stroma, et plus spécifiquement les fibroblastes associés aux tumeurs, exprimaient très fortement la cavéoline-1. Dans le cas particulier des tumeurs mammaires, l'étude approfondie de 140 échantillons a révélé que l'expression de la cavéoline-1 dans le stroma associé aux carcinomes était un facteur de mauvais pronostic et corrélait de manière significative avec une diminution de la survie.

En conclusion, nos observations montrent que l'expression endogène de la cavéoline-1 par les fibroblastes et l'architecture de la matrice que ceux-ci génèrent agissent en concertation pour favoriser la morphologie cellulaire et tissulaire ainsi que l'invasivité tumorale (Figure 2). Ces résultats suggèrent

non seulement que l'influence de la cavéoline-1 dans l'échange bidirectionnel et mécanique entre la matrice et les cellules est essentielle pour une bonne homéostasie et architecture tissulaire(s), mais surtout qu'elle est cruciale à la progression tumorale, en particulier à l'invasion locale et à la formation de métastases. Nos résultats identifient la cavéoline-1 comme un potentiel marqueur diagnostique de carcinomes et confirment l'importance du microenvironnement ambiant dans la progression tumorale. ♦

Caveolin-1 forces matrix remodeling

CONFLIT D'INTÉRÊTS

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

REMERCIEMENTS

Ce travail a été financé par des subventions attribuées à MAP (SAF2008-02100, RTICC RD06/0020/1033 and CSD2009-00016). JGG est soutenu par une bourse européenne Marie Curie FP7 (IEF).

RÉFÉRENCES

- Engler AJ, Humbert PO, Wehrle-Haller B, Weaver VM. Multiscale modeling of form and function. *Science* 2009 ; 324 : 208-12.
- Krieg M, Arboleda-Estudillo Y, Puech PH, et al. Tensile forces govern germ-layer organization in zebrafish. *Nat Cell Biol* 2008 ; 10 : 429-36.
- Viasnoff V. Vers une cartographie des tensions mécaniques intracellulaires ? *Med Sci (Paris)* 2011 ; 27 : 14-6.
- Engler AJ, Sen S, Sweeney HL, Discher DE. Matrix elasticity directs stem cell lineage specification. *Cell* 2006 ; 126 : 677-89.
- Ronnov-Jessen L, Bissell MJ. Breast cancer by proxy: can the microenvironment be both the cause and consequence? *Trends Mol Med* 2008 ; 15 : 5-13.
- Albiges-Rizo C, Bouvard D, Bouin AP, et al. La taline : une allure d'haltérophile et la pratique du stretching pour mieux transmettre les forces. *Med Sci (Paris)* 2009 ; 25 : 909-11.
- Paszek MJ, Zahir N, Johnson KR, et al. Tensional homeostasis and the malignant phenotype. *Cancer Cell* 2005 ; 8 : 241-54.
- Levental KR, Yu H, Kass L, et al. Matrix crosslinking forces tumor progression by enhancing integrin signaling. *Cell* 2009 ; 139 : 891-906.
- Provenzano PP, Eliceiri KW, Campbell JM, et al. Collagen reorganization at the tumor-stromal interface facilitates local invasion. *BMC Med* 2006 ; 4 : 38.
- Gaggioli C, Hooper S, Hidalgo-Carcedo C, et al. Fibroblast-led collective invasion of carcinoma cells with differing roles for RhoGTPases in leading and following cells. *Nat Cell Biol* 2007 ; 9 : 1392-400.
- Karnoub AE, Dash AB, Vo AP, et al. Mesenchymal stem cells within tumour stroma promote breast cancer metastasis. *Nature* 2007 ; 449 : 557-63.
- Orimo A, Gupta PB, Sgroi DC, et al. Stromal fibroblasts present in invasive human breast carcinomas promote tumor growth and angiogenesis through elevated SDF-1/CXCL12 secretion. *Cell* 2005 ; 121 : 335-48.
- Goetz JG, Lajoie P, Wiseman SM, Nabi IR. Caveolin-1 in tumor progression: the good, the bad and the ugly. *Cancer Metastasis Rev* 2008 ; 27 : 715-35.
- Goetz JG, Joshi B, Lajoie P, et al. Concerted regulation of focal adhesion dynamics by galectin-3 and tyrosine-phosphorylated caveolin-1. *J Cell Biol* 2008 ; 180 : 1261-75.
- Grande-Garcia A, Echarri A, de Rooij J, et al. Caveolin-1 regulates cell polarization and directional migration through Src kinase and Rho GTPases. *J Cell Biol* 2007 ; 177 : 683-94.
- Goetz JG, Minguet S, Navarro-Lerida I, et al. Biomechanical remodeling of the microenvironment by stromal caveolin-1 favors tumor invasion and metastasis. *Cell* 2011 ; 146 : 148-63.

De la jaunisse à l'hépatite C

5 000 ans d'histoire



2^e édition mise à jour
Jean-Louis Payen



ISBN : 978-2-8425-4136-1 128 pages

La jaunisse est un symptôme facilement identifiable ; il paraissait bien naturel que l'homme, confronté à une modification de la couleur de ses yeux et de sa peau ait de tous temps recherché les causes de cette transformation.

Il n'est donc pas surprenant que le premier traité de médecine, écrit 3 000 ans avant J.C. par un médecin sumérien, décrive déjà la jaunisse. À chaque époque de l'histoire de la médecine, les praticiens, influencés par les concepts médicaux de leur temps, attribuèrent une ou plusieurs explications particulières à ce symptôme. Ainsi, du démon *Ahhâzu* des Sumériens à la sophistication des biotechnologies qui permirent la découverte du virus de l'hépatite C, le lecteur cheminera sur une période de 5 000 ans au travers des différents continents.

Ici encore, l'histoire se révèle une formidable source de réflexion : le foie souvent impliqué dans l'apparition des jaunisses est-il le siège de l'âme ?

Les expérimentations humaines chez des volontaires ou chez des enfants handicapés mentaux étaient-elles justifiées pour permettre la découverte des virus des hépatites ?

Le formidable développement de la transfusion sanguine, des vaccinations, mais aussi de la toxicomanie explique-t-il les épidémies d'hépatites du XX^e siècle ?

Autant de questions qui sont abordées dans ce livre passionnant et accessible à tous.



BON DE COMMANDE

À retourner à EDK, 25, rue Daviel - 75013 Paris - Tél. : 01 58 10 19 05 - Fax : 01 43 29 32 62 - E-mail : edk@edk.fr

NOM : Prénom :

Adresse :

Code postal : Ville :

Pays :

Fonction :

Je souhaite recevoir l'ouvrage **De la jaunisse à l'hépatite C, 5 000 ans d'histoire** : 12 € + 3 € de port = **15 € TTC**

en exemplaire, soit un total de €

Par chèque, à l'ordre de **EDK**

Par carte bancaire : Visa Eurocard/Mastercard

Carte n° | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

Signature :

Date d'expiration : | | | | | | | |

N° de contrôle au dos de la carte : | | | | |