



UNIVERSITÉ
DE GENÈVE

COMMUNIQUÉ DE PRESSE

Genève | 8 mars 2022

ATTENTION: sous embargo jusqu'au 8 mars 2022, 17 heure locale

Des scientifiques décryptent les origines des métastases

Une équipe de l'UNIGE a découvert que l'expérience de mort imminente cellulaire, au sein d'une tumeur primaire, favorise l'apparition de cellules «pro-métastatiques».

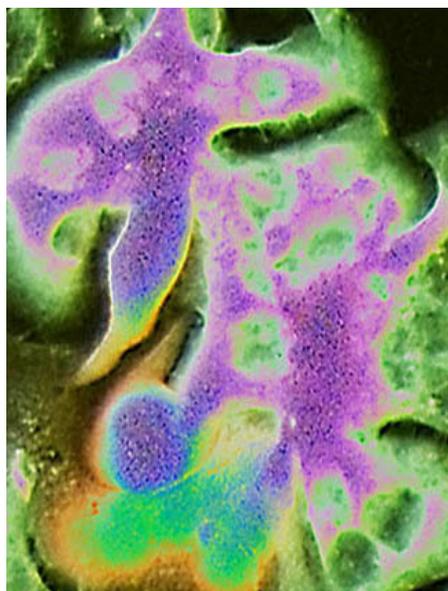
Les cellules métastatiques se forment dans une tumeur primaire pour ensuite s'en détacher, migrer vers d'autres organes, s'y fixer et engendrer de nouvelles tumeurs. Cette propagation réduit les chances de guérison des patients-es. Des scientifiques de l'Université de Genève (UNIGE) dévoilent une partie des mécanismes d'apparition de ces cellules, jusque-là inconnus. En cause, des cellules ayant échappé de justesse à la mort cellulaire (apoptose) à la suite d'un traitement chimiothérapeutique, qui se reprogrammeraient pour acquérir des compétences pro-métastatiques. Grâce à cette étude, ces cellules - baptisées PAME par les chercheurs/euses - apparaissent désormais comme de nouvelles cibles thérapeutiques. Ces résultats sont à lire dans la revue *Cell Reports*.

Présentes dans de nombreuses formes de cancers, les cellules métastatiques naissent dans les tumeurs primaires pour ensuite s'en détacher et migrer. Elles empruntent alors les tissus qui les entourent, les vaisseaux sanguins ou les canaux lymphatiques. En cours de route, elles peuvent se fixer sur un ou plusieurs organes – comme les poumons, le cerveau, les os ou le foie - et former de nouvelles tumeurs appelées «métastases». Cette propagation de la maladie altère fortement les chances de guérison des patients-es.

De précédentes études ont permis d'identifier les cellules métastatiques pendant la migration. Il est également avéré que certains traitements peuvent entraîner leur apparition. Toutefois, les mécanismes précis de leur développement demeurent un mystère. «Nous ne savons pas pourquoi, à un moment précis, certaines cellules se séparent de la tumeur primaire», explique Ariel Ruiz i Altaba, Professeur ordinaire au Département de médecine génétique et développement de la Faculté de médecine de l'UNIGE. «Le phénomène est difficile à analyser car, avant qu'elles ne migrent, rien ne permet de distinguer au sein de la tumeur les futures cellules métastatiques, ou les cellules pro-métastatiques, des autres cellules.»

Des cellules «miraculées»

L'équipe du professeur Ruiz i Altaba formée pour cette étude de deux post-doctorantes, Arwen Conod (première auteure) et Marianna Silvano, apporte aujourd'hui des éléments de réponse. Grâce à une récente recherche, les scientifiques de l'UNIGE ont découvert que l'expérience de mort imminente, au sein de la tumeur primaire,



© Ariel Ruiz i Altaba

Photomicrographie d'une co-culture cellulaire de PAME pro-métastatiques du cancer primaire du côlon (violet) mélangées à des PIM migratoires induites (vert).

pousse certaines cellules à acquérir des états pro-métastatiques. Cette expérience de mort imminente survient notamment dans le cadre de certains traitements visant à priver les cellules cancéreuses d'énergie. L'équipe a observé que ces cellules qui auraient dû mourir se reprogramment et présentent alors un risque métastatique important. Ces cellules «miraculées» sont baptisées PAME pour «post-apoptotic pro-metastatic cells».

Une tempête de cytokines

Pour parvenir à ces conclusions, l'équipe de l'UNIGE a utilisé des échantillons de tumeurs prélevés chez deux patient-es souffrant de cancer du côlon. Des cellules tumorales provenant de ces échantillons ont ensuite été greffées dans l'organisme de souris, où ils les ont laissées proliférer et former des tumeurs. Ces cellules ont été soumises à une expérience de mort imminente, causant un stress du réticulum endoplasmique similaire à celui provoqué par certains traitements chimiothérapeutiques. Cette opération a permis d'observer le développement des cellules PAME.

En menant ces recherches, les scientifiques ont également découvert que les PAME déclenchaient une tempête de cytokines – des protéines qui assurent la communication entre cellules – conduisant des cellules adjacentes à devenir des cellules PIM, pour «PAME-induced migratory cells». Ces PIM s'associent alors aux PAME et les aident à migrer pour former des métastases.

Ces découvertes ouvrent de nouvelles pistes de prise en charge thérapeutique prometteuses, qui pourraient notamment permettre de prévenir la formation de «terrains» pro-métastatiques générés par certains traitements. «Actuellement, l'un des principaux critères au moment de définir un traitement repose sur la diminution du volume de la tumeur. Grâce à notre étude, les cellules PAME apparaissent comme des cibles thérapeutiques et de préventions potentielles des métastases à prendre en compte», conclut le professeur Ruiz i Altaba.

UNIVERSITÉ DE GENÈVE
Service de communication
24 rue du Général-Dufour
CH-1211 Genève 4
Tél. +41 22 379 77 17
media@unige.ch
www.unige.ch

contact

Ariel Ruiz i Altaba

Professeur ordinaire
Département de médecine génétique et développement

Faculté de médecine

+41 22 379 56 46
Ariel.RuizAltaba@unige.ch

DOI: [10.1016/j.celrep.2022.110490](https://doi.org/10.1016/j.celrep.2022.110490)