

## Etude des mécanismes moléculaires associés aux cancers dans le contexte de la cellule vivante



Evelyne Friederich

Professeur en 'Cell Biology' de l'Université du Luxembourg

**Le projet financé par la Fondation Cancer vise à mettre en place une plate-forme de microscopie confocale à disque rotatoire équipée de modules techniques pour visualiser et quantifier par des approches spécifiques (FRAP, FRET, TIRF) des événements moléculaires contribuant à la transformation cancéreuse des cellules et pour évaluer l'action de molécules thérapeutiques au sein de la cellule vivante.**

Pour mettre au point de nouvelles approches thérapeutiques, il est important de comprendre les perturbations des réactions moléculaires qui ont lieu au sein de la cellule cancéreuse. L'équipe autour du Pr Evelyne Friederich et en particulier le Dr Andreas Girod, responsable de la plate-forme de microscopie au sein de l'Unité de Recherche Sciences de la Vie, vise à développer les méthodologies de microscopie optique en temps réel vouées à l'étude des interactions moléculaires, leurs conséquences sur le fonctionnement et comportement cellulaires et à l'évaluation des mécanismes d'action de molécules ayant potentiellement des activités thérapeutiques. Cette technologie de microscopie de pointe et les méthodologies y associées auront un large panel d'applications dans le domaine de la cancérologie cellulaire et moléculaire.

Depuis son invention au 17<sup>e</sup> siècle, la microscopie optique à lumière transmise est devenue une technologie indispensable pour l'exploration du vivant. Servant depuis son invention à l'analyse de l'organisation normale des tissus et à leurs modifications pathologiques dans les cancers, la microscopie optique a connu un nouvel essor grâce au développement de sondes chimiques ou protéiques. Ces sondes sont le plus souvent des molécules émettant une lumière fluorescente qui peut être captée par le microscope. Grâce à ces sondes il est possible de tracer les composants structuraux et fonctionnels de la cellule, de visualiser ses organites intracellulaires comme les mitochondries, stations de production d'énergie, le cytosquelette nécessaire à la motilité ou à la division cellulaire. Dans un premier temps, ces sondes ont permis de dresser la cartographie de la distribution intracellulaire

des composants moléculaires et de déterminer l'organisation des structures (voir image 1) à un moment donné de la vie cellule ainsi que d'étudier les perturbations affectant les cellules cancéreuses (comme par exemple la distribution anormale des chromosomes lors de la division d'une cellule mère en deux cellules filles) (voir image 2).

Or, notre corps n'est pas figé, mais les millions de cellules qui le composent sont renouvelées de façon continue. Ce phénomène inclut la multiplication des cellules par division d'une cellule mère en deux cellules filles, la mort des cellules âgées ou endommagées ou leur migration suite à un signal de l'environnement. De même, au sein d'une cellule, ses organites, structures et molécules sont en permanence en mouvement et des milliers de réactions biochimiques y ont lieu de façon simultanée.

Essentiels pour le maintien de l'intégrité des tissus, leur régénération ou réparation, ces processus dynamiques sont perturbés dans les cancers par l'introduction successive d'erreurs dans le matériel génétique. Ces erreurs affectent à la suite les protéines, les éléments de construction de base de la cellule. Plus récemment, de nouvelles technologies de microscopie ont été

développées pour suivre en temps réel ces événements cellulaires dynamiques et transitoires, difficile à capter par d'autres méthodologies (voir image 3). La microscopie confocale à disque rotatif équipée de modules techniques spécifiques est un outil de choix pour étudier dans l'espace et dans le temps le comportement des cellules cancéreuses (leur division, migration), l'assemblage et le désassemblage de leurs structures et organites intracellulaires et la dynamique des protéines de structure ou régulatrices. La mise en place de nouvelles sondes moléculaires a ouvert la possibilité d'étudier des réactions biochimiques au sein de la cellule vivante et l'action de molécules à visée thérapeutique. Par exemple, il est possible d'étudier l'interaction de molécules inhibitrices avec des composants biochimiques (kinases) des voies de communication

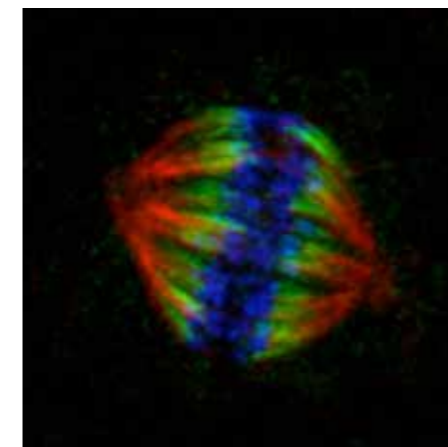


image 1 : fuseau mitotique

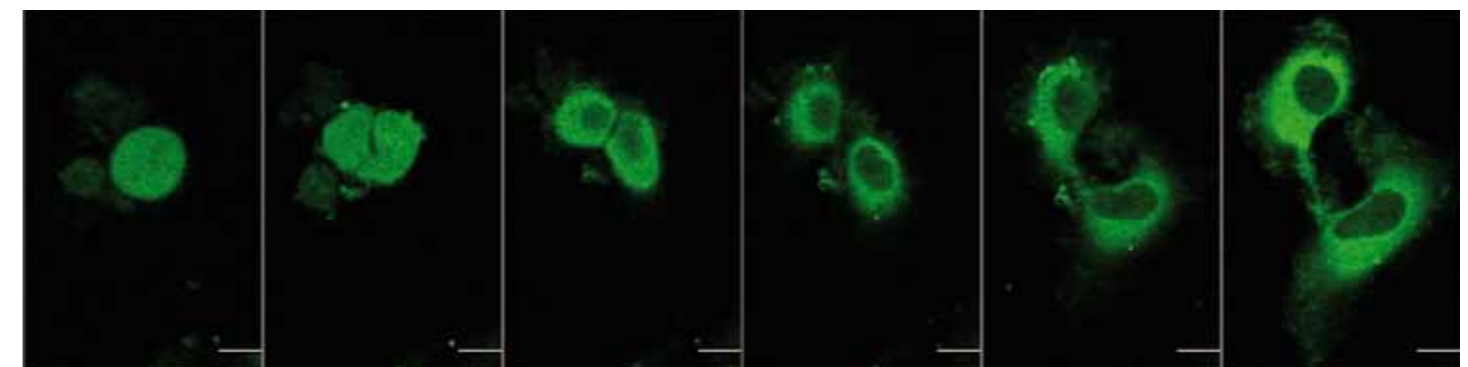


image 2 : division cellulaire

dont la dérégulation cause la multiplication non-contrôlée des cellules et la formation d'une masse cellulaires, la tumeur primaire.

Dans un premier temps, la microscopie confocale à disque rotatif sera appliquée par l'équipe du Pr. Evelyne Friederich à l'étude d'événements moléculaires dynamiques qui contribuent à la progression des cellules cancéreuses du sein vers un état invasif. La tumeur primaire est composée de cellules épithéliales se multipliant de façon non-contrôlée. Des cellules dites « invasives » se détachent de la masse tumorale et la quittent, puis, elles pénètrent dans les vaisseaux pour être emmenées par la circulation sanguine dans d'autres organes. Elles s'y multiplieront pour former des tumeurs secondaires, les métastases, qui sont difficiles à traiter. L'étape de migration des cellules cancéreuses hors de la tumeur qui est une étape clé vers la métastase, dépend du cytosquelette d'actine, une structure qui détermine la forme de la cellule, son ancrage dans les tissus et qui participe à la communication de la cellule avec le milieu externe.

Un des objectifs de l'équipe est de comprendre comment des modifications de l'organisation et de la dynamique du cytosquelette d'actine (voir image 4) contribuent au phénomène d'invasion des cellules cancéreuses.

Unique au Luxembourg, cette plate-forme de microscopie sera accessible aux chercheurs de l'Université du Luxembourg et des autres instituts de recherche.

A travers de projets de recherche dans le domaine de l'oncologie moléculaire et cellulaire, cet équipement ouvrira la possibilité de gagner des aperçus nouveaux sur les mécanismes cellulaires et moléculaires associés aux cancers et sur l'action de molécules thérapeutiques ciblant ces phénomènes.

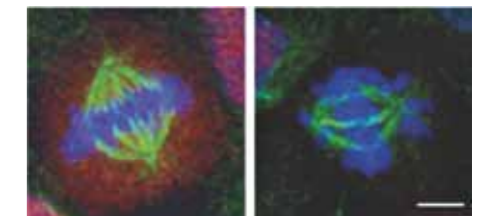


image 3 : fuseau normal fuseau anormal

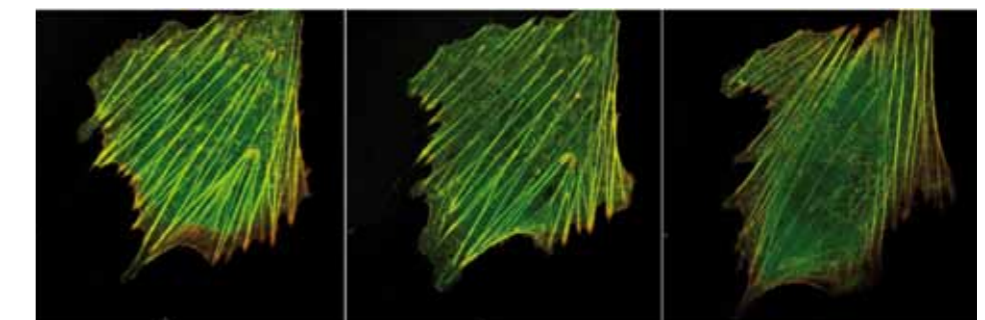


image 4 : modification du cytosquelette d'actine