

Communiqué de presse

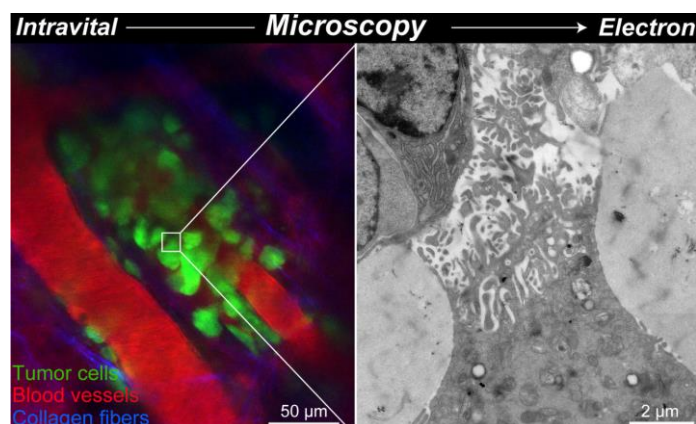
Strasbourg, le 5 décembre 2015

Cellules cancéreuses Vers la levée de leur secret défense ?

Dans le domaine du cancer, pouvoir étudier en microscopie les cellules tumorales vivantes pour déterminer leur capacité à devenir invasives, métastatiques et donc dangereuses, reste un défi. Il vient d'être relevé par l'équipe de Jacky Goetz (unité Inserm 1109/université de Strasbourg) en collaboration avec celle de Yannick Schwab (European Molecular Biology Laboratory, Heidelberg). Ensemble, ils ont mis au point une nouvelle approche de microscopie dite corrélative qui pourrait enfin permettre de comprendre pourquoi et comment une tumeur devient agressive. Leurs résultats sont publiés dans la revue *PLOS ONE* du 5 décembre 2014.

La dynamique du processus métastatique dans les cancers demeure largement méconnue. Par quels moyens et pourquoi une cellule qui se multiplie anormalement parvient-elle à sortir de son organe d'origine et à circuler dans le sang, alors que normalement cela lui est impossible ? Pour tenter de répondre à ces interrogations Jacky Goetz et ses collègues ont mis au point une technique inventive qui autorise à voir au-delà des limites scientifiques actuelles.

Dans la foulée du dernier prix Nobel de Chimie récompensant les inventeurs de la microscopie super-résolutive, ils ont utilisé **la combinaison de deux techniques de microscopie leur permettant d'observer une seule cellule tumorale et de disséquer son architecture interne à l'échelle nanométrique** ! Une prouesse qui ouvre l'œil sur un monde cellulaire ultra-détaillé et amène à en comprendre son mode d'action. Mais comment ont-ils été capables d'obtenir ce degré de précision et de résolution ?



Légende : Les chercheurs sont capables de retrouver une cellule tumorale unique (vert), à proximité de vaisseaux sanguins (rouge) dans une souris vivante (gauche) et d'en disséquer l'architecture interne par microscopie électronique dite corrélative (droite).

Les chercheurs ont eu l'idée d'exploiter, de manière combinée, **la microscopie bi-photonique**, qui leur permet de visualiser les cellules tumorales en profondeur chez **l'animal vivant**, avec la **microscopie électronique**. Cette-dernière permet d'agrandir l'objet étudié jusqu'à 5 millions de fois et de voir en panoramique la quasi-totalité des composants localisés

à l'intérieur d'une cellule. Mais rançon de ce succès : en microscopie électronique, seuls des échantillons coupés très finement et disposés dans une résine extrêmement dure, peuvent être utilisés, ce qui sonne leur « glas » et rend la visualisation sur des organismes vivants inopérante.

En couplant donc ces deux types de microscopies, les chercheurs ont pour la première fois réussi à visualiser une cellule tumorale unique lors du développement d'un cancer dans l'oreille d'une souris vivante, et puis, après biopsie, à retrouver sous microscopie électronique cette même cellule. Jusque-là cette observation était considérée comme irréalisable. Autant chercher une aiguille dans une botte de foin ! Comment ont-ils fait ? Grâce à une technique de tatouage tissulaire* et à l'utilisation d'une panoplie de repères anatomiques de la souris (cartographies tridimensionnelles), en particulier de son réseau vasculaire, ils sont parvenus, très méthodiquement, à localiser la cellule en question (dans le bloc de résine adapté à la microscopie électronique). Encore mieux, par l'intermédiaire de la tomographie électronique, qui améliore le pouvoir résolutif de la microscopie électronique, l'équipe a pu aussi décortiquer certaines régions cellulaires et dévoiler, à l'échelle nanoscopique, l'architecture interne de la cellule et sa capacité à interagir avec son environnement pour favoriser l'invasion tumorale.

Ce tour de force permet donc de faire le lien entre le fonctionnement d'une cellule cancéreuse se métastasant dans une souris vivante et son architecture interne qui régit ce processus.

Une avancée technique aux perspectives pour la recherche en cancérologie importantes : comprendre comment une tumeur devient agressive et pourquoi ses cellules acquièrent la propension à envahir l'organisme.

** Le tatouage tissulaire s'effectue à l'aide d'un laser à forte puissance, capable de marquer la peau de la souris en rendant le tatouage auto-fluorescent, ce qui permet de repérer la zone contenant la cellule tumorale, visualisée par microscopie bi-photonique.*

Ces travaux ont notamment bénéficié du soutien de l'Idex Attractivités de l'Université de Strasbourg et du comité régional de la Ligue contre le Cancer.

> Source

Correlating Intravital Multi-Photon Microscopy to 3D Electron Microscopy of Invading Tumor Cells using Anatomical Reference Points, *PLoS One*, 5 déc. 2014

Matthia A. Karreman¹, Luc Mercier²⁻⁵, Nicole L. Schieber¹, Tsukasa Shibue⁶, Yannick Schwab^{1*} and Jacky G. Goetz^{2-5*}

1. European Molecular Biology Laboratory Heidelberg, Heidelberg, 69117, Germany.

2. Inserm U1109, MN3T, Strasbourg, F-67200, France.

3. Université de Strasbourg, Strasbourg, F-67000, France.

4. LabEx Medalis, Université de Strasbourg, Strasbourg, F-67000, France.

5. Fédération de Médecine Translationnelle de Strasbourg (FMTS), Strasbourg, F-67000, France.

6. Whitehead Institute for Biomedical Research, Massachusetts Institute of Technology, Cambridge, Massachusetts, United States of America

> Contact chercheur

Jacky Goetz, Unité Inserm 1109, équipe MN3T « Thérapies ciblées du microenvironnement tumoral »
Sous-groupe « Tumor Biomechanics »

jacky.goetz@inserm.fr / tél : 03 88 27 77 27/ www.goetzlab.com / @GoetzJacky