

# ARN de la métastase

Une étude montre le rôle d'un type spécial d'acide ribonucléique dans le processus de propagation du cancer

**Marcos Pivetta**

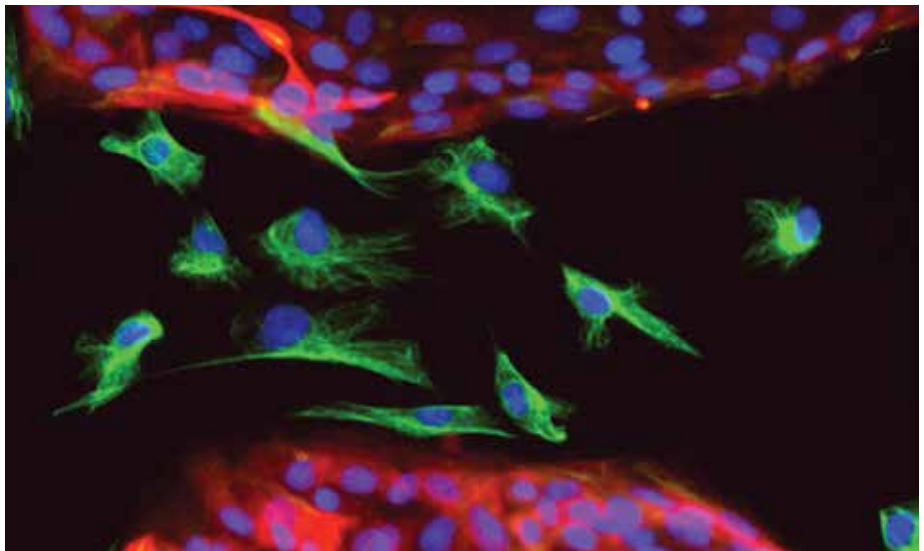
PUBLIÉ EN SEPTEMBRE 2013

Les séquences du génome humain qui ne transportent pas d'instructions pour la fabrication de protéines et qui, il y a une décennie, ont été baptisé ADN poubelle (junk DNA) se révèlent chaque fois plus importantes pour comprendre la mécanique cellulaire impliquée dans des processus biologiques et certaines maladies. Un gène situé dans le chromosome 12 humain et connu sous le nom de Hotair produit un ARN assez long, composé de 2 200 nucléotides et qui ne crée aucune protéine. Cependant, des études récentes indiquent que ce fragment de la séquence génétique semble avoir un rôle important dans la régulation de la métastase, mécanisme cellulaire qui favorise la propagation du cancer d'un organe à l'autre, créant ainsi des tumeurs dans d'autres parties de l'organisme. Une nouvelle étude des chercheurs du Centre de Thérapie Cellulaire (CTC) de la Faculté de Médecine de Ribeirão Preto de l'Université de São Paulo (FMRP-USP), explique de manière détaillée comment se déroule l'action essentielle de l'ARN dans ce processus.

L'étude indique que c'est cet ARN qui active la transition épithélium-mésenchyme (TEM) dans la tumeur, un processus qui modifie la morphologie et la fonctionnalité d'une partie des cellules cancéreuses. «Les cellules épithéliales

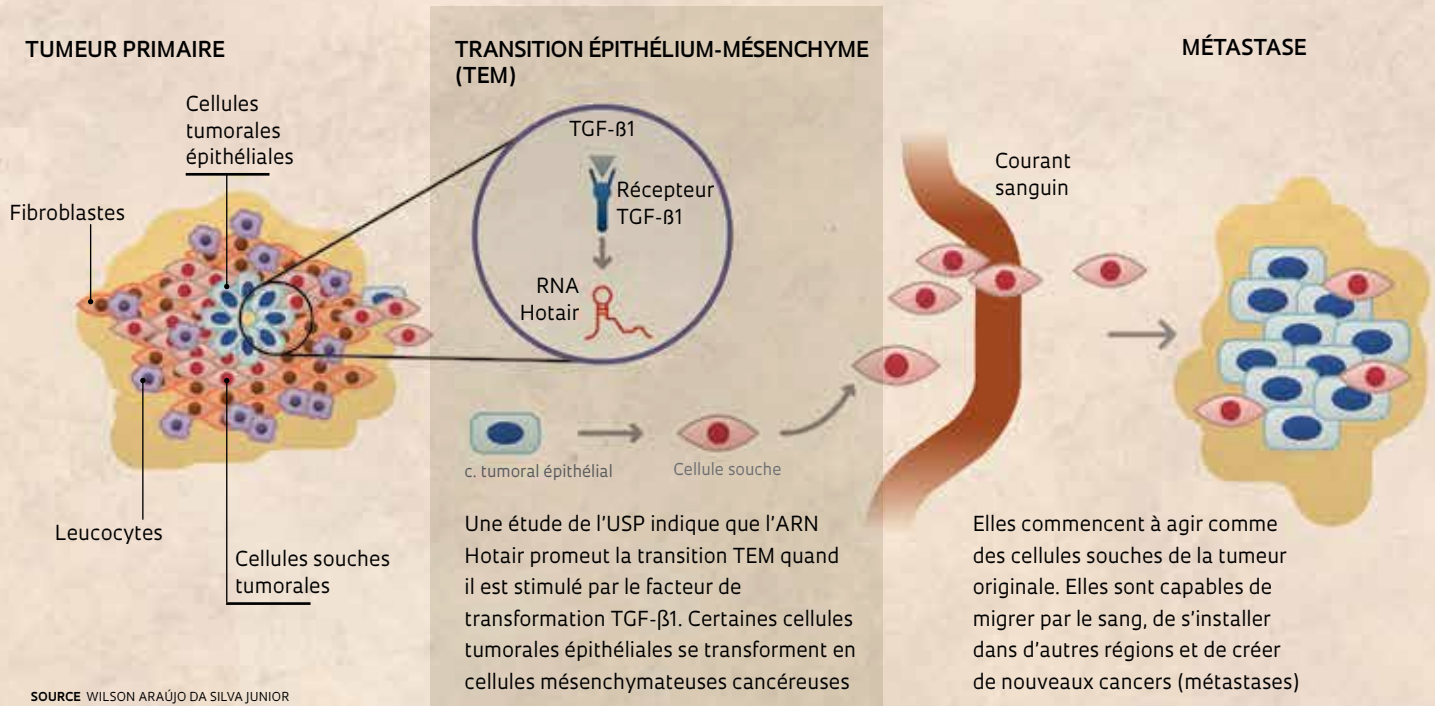
de la tumeur se transforment ainsi en cellules mésenchymales et commencent à se comporter comme des cellules souches cancéreuses», déclare le généticien Wilson Araújo da Silva Junior, du CTC, auteur d'un article sur ce thème qui sera publié en septembre dans la revue *Stem Cells*. «Les cellules cancéreuses acquièrent ainsi la capacité de se détacher de la tumeur originale, de migrer par la voie sanguine et d'adhérer à d'autres organes, créant ainsi de nouveaux cancers». La TEM aide également les cellules de la tumeur originale à se perpétuer, outre le fait de promouvoir le processus de propagation de la maladie dans l'organisme, via la métastase.

Cellules épithéliales (en rouge) et mésenchymateuses (en vert); les premières ne peuvent pas migrer au contraire des secondes.



# Le rôle du Hotair dans la migration des tumeurs

L'ARN stimule certaines cellules cancéreuses qui acquièrent la capacité de migrer vers d'autres organes



La transition épithélium-mésenchyme est une transformation qui se déroule normalement dans les stades initiaux du développement d'un embryon et elle participe à la création de différents types de tissus de l'organisme. Elle est également liée à des processus curatifs comme la formation de fibroses et la régénération des blessures. Dans ces cas là, la TEM est un processus bénéfique pour la santé humaine. Cependant, cette transformation semble également provoquer le développement de tumeurs. Les cellules de l'épithélium forment le tissu qui recouvre les cavités externes de l'organisme (peau) ou internes (muqueuses). Elles n'ont pas la propriété de se détacher les unes des autres ni de se propager dans l'organisme ou de se transformer en un autre type de cellule. Leur apparence et leur fonction sont différentes de celles des cellules mésenchymales qui ont la propriété de se répandre dans l'organisme et de se transformer en un autre type de cellule. Si l'on suit ce raisonnement, la tumeur se propagera difficilement dans l'organisme sans la TEM.

## REPROGRAMMATION CELLULAIRE

La chimie et la radiothérapie tuent

parfois la plupart des cellules du cancer mais pas celles qui ont réalisées la transition épithélium-mésenchyme, les cellules souches du cancer. C'est à travers elles que la tumeur originale surgit ou apparaît ailleurs. «Les cellules d'une tumeur sont hétérogènes», commente Marco Antonio Zago, autre auteur de l'article et coordonnateur du CTC, l'un des Centres de Recherche Innovation et Diffusion (Cepid) soutenu par la FAPESP. «Dans l'expérimentation, il n'y a pas eu de TEM quand nous avons désactivé le Hotair». Il est encore un peu tôt pour l'affirmer avec certitude, mais l'action sur le Hotair pourrait être une manière de combattre la métastase.

Les chercheurs de l'USP ont travaillé sur des cellules tumorales humaines du sein et du colon. «Ces formes de cancer sont des modèles très utilisés dans ce type d'étude», affirme le biologiste Cleidson Pádua Alves, qui a réalisé un post-doctorat au centre de l'USP et premier auteur de l'article. Dans cette étude, les scientifiques ont constaté que l'administration de TGF-β1 (un facteur de transformation) dans des cellules cancéreuses cultivées *in vitro* activait l'ARN Hotair, modifiait le fonctionnement d'une série

de gènes et déclenchait la transition épithélium-mésenchyme. Plus on actionnait le Hotair, plus le processus devenait intense. Cependant, quand le gène qui produit l'ARN Hotair était neutralisé, la TEM ne se produisait simplement pas. «Cet ARN fait partie de la programmation cellulaire nécessaire pour que se produise la métastase», déclare Silva Junior. Avant l'étude menée par les brésiliens, il y avait des évidences montrant que le Hotair, qui appartient à une nouvelle classe d'ARNs (les lincRNAs, *long intergenic non-coding RNAs*), et le mécanisme TEM, étaient tous deux liés à la propagation du cancer. Ce que l'on ignorait, c'était que le Hotair était indispensable pour activer la transition épithélium-mésenchyme. ■

## Projet

Centre de Thérapie Cellulaire (CTC) (n° 2013/08135-2);  
Modalité Centres De Recherche, Innovation et Diffusion (Cepid);  
Coordination Marco Antonio Zago/FMRP-USP;  
Investissement 4,5 millions de réais par an pour tout le Cepid (FAPESP).

## Article scientifique

ALVES, C.P. *et al.* The lincRNA Hotair is required for epithelial-to-mesenchymal transition and stemness maintenance of cancer cells lines. *Stem Cells*. Sous presse.