

Les tissus LAM : une source d'information très précieuse

Kathryn Wikenheiser-Brokamp, pathologiste et directrice de recherches à la Division de pathologie et biologie pulmonaire du Childrens Hospital de Cincinnati (USA)

Conférence donnée le 3 juin 2020 dans le cadre du « Lamposium dans votre salon »
(<https://thelamfoundation.org/LAMposium-In-Your-Living-Room>)

Cette communication en ligne remplace la conférence que Kathryn Wikenheiser-Brokamp devait donner lors du Lamposium prévu en 2020 à Cincinnati par la *LAM Foundation*, mais qui a dû être annulé en raison de l'épidémie de Covid-19.

Traduction par Paul Bissegger, 12 juin 2020

Que se passe-t-il lorsque l'on donne des tissus à fin d'études ?

Pour attaquer la question de l'origine de la LAM, les dons d'organes constituent une contribution extrêmement précieuse. Il s'agit encore et toujours de savoir si les cellules LAM dans les poumons proviennent bien de l'utérus. On commence par comparer les cellules malades de l'utérus et celles des poumons. Si elles présentent les mêmes caractéristiques, c'est qu'elles sont sans doute apparentées. Il faut alors vérifier si elles comportent aussi les mêmes mutations génétiques, car celles-ci sont en quelque sorte des marques de naissance. Et si les cellules du poumon présentent les mêmes mutations que celles de l'utérus, c'est qu'elles proviennent bel et bien de la même source.

Les défis sont cependant multiples

- Pour l'étude, il faut disposer de cellules qui ont été prélevées dans un délai de moins de 24 heures.
- La LAM étant une maladie rare, des échantillons de poumons LAM sont peu fréquents, accessibles surtout lors de greffes, tandis la disponibilité de cellules LAM utérines est bien plus rare encore, car il faut une bonne raison thérapeutique pour que l'on procède à l'ablation de cet organe.
- Même dans les échantillons prélevés, les cellules LAM sont rares ; elles sont mêlées à un très grand nombre d'autres cellules et donc difficiles à isoler et à cultiver.
- Les cellules LAM ne peuvent être vues qu'au microscope. Il est par conséquent laborieux de définir une zone à étudier.
- Les études exigent un équipe multidisciplinaire aux compétences complémentaires.
- Les études coûtent cher.
- Il faut répéter ces démarches pour chaque échantillon.

L'on doit donc réunir les éléments suivants :

- Des patientes LAM qui acceptent un don d'organes en cas de greffe ou d'ablation.
- Des mécanismes bien rôdés pour étudier les échantillons dans les 24 heures.

- *LAM Foundation* et les services de santé demandent les autorisations, alertent les équipes, organisent le transport.
- Le chirurgien et son équipe prélèvent les organes.
- Le pathologiste et son équipe prélèvent, emballent, envoient les tissus dans des conditions très précises.
- L'équipe de réception doit être disponible 24 heures 7 jours par semaine.
- Un pathologiste sélectionne une région comprenant une grande concentrations de cellules LAM.
- Des techniciens hautement spécialisés isolent les cellules LAM et les séquencent.
- Des spécialistes en bio-informatique hautement spécialisés analysent les données.
- Tout cela est évidemment à répéter pour chaque don d'organes.

En dépit de toutes ces difficultés, la *LAM Foundation* a rendu possible l'impossible. En moins d'une année, l'on a ainsi pu trouver 4 poumons LAM, 5 poumons sains pour le contrôle, 1 utérus LAM, 1 utérus de contrôle, et l'on a pu rassembler les équipes et effectuer les investigations aussitôt qu'arrivaient les tissus.

Sur les 4 poumons LAM, 92'444 cellules ont été analysées et l'on n'y a trouvé que 125 cellules LAM (de quatre personnes différentes). Mais dans ce tout petit nombre, l'on a pu identifier 777 gènes marqueurs de la LAM. Ces gènes particuliers sont donc autant de *cibles* que l'on peut viser désormais pour lutter contre la maladie.

En outre, ces analyses n'utilisent qu'une petite partie des échantillons. Ce qui en reste est précieusement conservé pour des études futures. Réunis aux collections d'une gigantesque banque d'organes, ils pourront être utilisés durant des années. Le don de tissus est donc d'une extrême importance pour faire avancer la recherche.

Mais quelle est la source des cellules génétiquement altérées ? La comparaison entre différents organes montre une similitude évidente avec les cellules de l'utérus, bien qu'extérieurement ces tissus semblent très différents. On constate toutefois au microscope qu'ils présentent des lésions similaires : des cavités, soit kystes, ainsi que des cellules proliférant tout autour. A proximité immédiate, on observe même aussi d'autres lésions, ou fissures, dues à des protéines particulières que les cellules LAM sécrètent pour ouvrir un passage leur permettant de migrer dans tout le corps par les canaux lymphatiques ou sanguins. On retrouve ces protéines à la fois dans l'utérus et dans les poumons, tandis que les anticorps HMB-45 (que l'on utilise pour diagnostiquer la LAM), ne sont pas présents dans toutes les cellules, mais seulement dans certaines.

L'on examine ensuite les mutations dans ces cellules. Si celles des poumons proviennent bien de l'utérus, elles doivent avoir les mêmes mutations. Dans le cas d'une patiente dont on avait un échantillon à la fois des poumons et de l'utérus, une analyse génétique a permis d'identifier, dans TSC 2, deux mutations exactement pareilles dans les deux organes. C'est une découverte exceptionnelle, car les conditions ne sont que très rarement réunies pour faire une telle constatation.

En conclusion :

- Les cellules LAM dans les poumons et dans l'utérus sont similaires morphologiquement.
- Elles ont les mêmes mutations TSC.
- Elles agissent de la même manière.
- Elles sont faciles à distinguer des cellules normales des poumons, mais ressemblent beaucoup à des cellules normales de l'utérus.

Il faut toutefois préciser que les cellules LAM de l'utérus sont parfois très difficiles à identifier, car elles peuvent être très rares et dispersées. Elles sont bien entendu visibles seulement au microscope. En général, lorsqu'un utérus est retiré, l'on n'examine qu'une partie de l'organe au microscope. En revanche, des chercheurs japonais ont fait systématiquement cet examen complet en 2011 pour une dizaine de cas, et c'est ce qui rend leur étude si intéressante. Il faut dire que ces cellules LAM ne posent pas de problème dans l'utérus, bien qu'elles en soient originaires. On a donc d'autant moins de chances de les repérer.

Mais même si, souvent, les cellules LAM pulmonaires proviennent de l'utérus, cela ne veut pas dire qu'il en soit toujours ainsi. Elles pourraient provenir aussi d'un angiomyolipome. On cherche donc également, avec la même rigueur scientifique, s'il y a une parenté entre les angiomyolipomes et les tumeurs pulmonaires.

Toutes ces découvertes apportent de nouvelles ouvertures :

- L'on a maintenant 777 possibilités génétiques à explorer.
- L'on a aussi repéré de nouvelles voies par lesquelles les cellules LAM peuvent faciliter leur migration.
- Ces protéines nouvellement identifiées, sécrétées par les cellules LAM, peuvent servir de biomarqueurs pour apprécier l'évolution de la maladie et découvrir de possibles réponses thérapeutiques.