

Reprogrammation de la réactivité du fer dans les cellules cancéreuses persistantes.

Raphaël RODRIGUEZ^{a,b,c,*}, Sebastian MÜLLER^{a,b,c}, Tatiana CAÑEQUE^{a,b,c}

^a *Institut Curie*

^b *Centre National de la Recherche Scientifique*

^c *Université de PSL*

Les cellules cancéreuses mésenchymateuses représentent une faible fraction des tumeurs solides à un temps donné. Cet état cellulaire est typiquement résistant aux agents anti-tumoraux conventionnels. Le produit naturel salinomycine possède une activité contre ce type de cellules dans des tissus d'origines différentes. Il avait préalablement été proposé que la salinomycine puisse éradiquer les cellules cancéreuses persistantes en favorisant le transport transmembranaire de métaux alcalins tels que le sodium et le potassium. Afin de caractériser les mécanismes mis en jeu, nous avons utilisé une combinaison de synthèse organique, de microscopie haute résolution et de biologie moléculaire et cellulaire. Nous avons ainsi montré que les dérivés synthétiques de la salinomycine s'accumulent dans le compartiment lysosomal et y séquestrent le fer. La rétention de ce métal conduit à la production d'espèces réactives de l'oxygène induisant une altération de la membrane lysosomale et la mort cellulaire. Ces résultats ont par ailleurs permis de mettre en évidence la prévalence de l'homéostasie du fer dans les cellules cancéreuses mésenchymateuses ouvrant ainsi de nouvelles voies de ciblage thérapeutique. Ces travaux ont également permis de mettre en évidence le rôle central du fer dans la régulation de la plasticité cellulaire dans le contexte du cancer.

Référence :

1. Trang Thi Mai, Ahmed Hamaï, Antje Hienzsch, Tatiana Cañeque, Sebastian Müller, Julien Wicinski, Olivier Cabaud, Christine Leroy, Amandine David, Verónica Acevedo, Akihide Ryo, Christophe Ginestier, Daniel Birnbaum, Emmanuel Charafe-Jauffret, Patrice Codogno, Maryam Mehrpour, Raphaël Rodriguez. Salinomycin kills cancer stem cells by sequestering iron in lysosomes. *Nature Chem.* **9**, 1025-1033 (2017).

Mots Clés : Petite molécules, Fer, Cancer, Métabolisme, Épigénétique.