

## **Progenitors from the central nervous system drive neurogenesis in cancer**

### **Les cellules progénitrices du système nerveux central sont à l'origine de la neurogenèse intratumorale**

*Philippe Pourquier, Directeur de recherche à l'INSERM (U1194, Montpellier)*

*" Commentaire sur l'article de Mauffrey P et al. Nature 2019; 569(7758): 672-678 "*

Il existe un certain parallèle entre le développement embryonnaire et les mécanismes d'initiation des tumeurs primaires ou de formation des métastases, dans la mesure où ils mettent tous en jeu les processus de neurogenèse, d'hématopoïèse et d'angiogenèse. On sait par exemple que de nouvelles fibres nerveuses sont synthétisées au sein même de nombreuses tumeurs solides comme les tumeurs de la prostate, du sein, du pancréas, du côlon ou de la peau, la pousse axonale étant favorisée par des facteurs neurotrophiques présents dans le microenvironnement tumoral. On sait également que la suppression chirurgicale ou chimique de nerfs sympathiques adrénérgiques empêche la formation de tumeurs de la prostate et que l'inhibition de la signalisation cholinérgique parasymphatique diminue la dissémination des cellules cancéreuses prostatiques. Dans cette récente publication de *Nature*, l'équipe de Claire Magnon, de l'Institut de Biologie François Jacob, met en évidence pour la première fois, chez la souris, que des cellules neurales progénitrices sont capables de migrer via la circulation sanguine, depuis la zone sous-ventriculaire du cerveau, jusque dans la tumeur primaire ou le tissu métastatique pour se différencier en neurones adrénérgiques et favoriser le développement tumoral.

Les auteurs sont partis d'une observation montrant que dans des tissus de patients atteints de cancers de la prostate, le niveau d'infiltration de cellules neurales progénitrices (caractérisées par le marqueur DCX), est corrélé à l'agressivité tumorale, à l'invasion et à la rechute. Même constatation dans des modèles de cancer de la prostate chez la souris dans lesquels des cellules neurales progénitrices DCX+ marquées avec un traceur fluorescent, et qui sont initialement présentes dans le système nerveux central, se retrouvent également dans le stroma des tumeurs prostatiques mais pas dans le tissu sain adjacent. Une fragilisation de la barrière hémato-encéphalique au niveau latéral du ventricule est d'ailleurs associée à ce phénomène de migration dans les souris transgéniques par rapport aux souris sauvages contrôles. En caractérisant plus avant les cellules DCX+ présentes dans le stroma des tumeurs, les auteurs montrent qu'elles ne dérivent pas de la tumeur et ne présentent ni de caractère « souche », ni de caractère endothélial ou immunitaire, mais bien un caractère de cellules neurales progénitrices de la zone sous-ventriculaire du cerveau. Ils notent la présence de fibres nerveuses fluorescentes, confirmant la présence de plusieurs stades de différenciation des cellules DCX+ au sein de la tumeur. Ils montrent que la déplétion contrôlée des cellules DCX+ se traduit par une diminution de la fréquence d'apparition de tumeurs de la prostate dans les modèles de souris transgéniques et qu'elle inhibe également la prise de xénogreffe de cellules humaines de cancer de la prostate (lignée PC3), suggérant un rôle critique de ces cellules progénitrices dans les stades précoces de développement des tumeurs. De manière intéressante, la déplétion sélective de ces cellules DCX+ au sein de la zone sous-ventriculaire du cerveau des souris supprime le développement des tumeurs, alors qu'au contraire, l'injection de cellules progénitrices marquées isolées de tumeurs de la prostate ou de la zone sous-ventriculaire, dans des souris préalablement greffées avec des cellules PC3, se traduit par une accélération de la pousse tumorale et de l'invasion des ganglions lymphatiques.

Ces résultats indiquent clairement les interconnexions entre le développement de la tumeur et la synthèse de nouveaux réseaux nerveux en son sein. On connaît maintenant l'origine de cette néo-

neurogenèse : la migration de progéniteurs DCX+ provenant de la zone sous-ventriculaire, une zone connue pour participer à la régénération nerveuse dans la région adjacente du striatum en situation pathologique comme les accidents vasculaires cérébraux. Il reste à découvrir les mécanismes par lesquels le détournement par la tumeur des cellules neurales progénitrices et leur sortie de la zone sous-ventriculaire s'effectuent. Ce phénomène de migration et de différenciation des cellules neurales progénitrices en néo-neurones adrénérgiques au sein de tumeurs de la prostate, mais également de tumeurs du sein, démontrent une fois de plus comment une tumeur peut communiquer à distance avec d'autres organes pour recruter des cellules nécessaires à son développement ou sa dissémination. Cette étude pionnière ouvre donc de nouvelles voies en termes de diagnostic mais aussi en termes de traitement par le ciblage spécifique des progéniteurs neuronaux du microenvironnement tumoral.